


Глава 7

Нелетальные технологии в аспекте фармакомоделирования

В связи с распространением в последнее время глобального терроризма возникает необходимость в эффективных и безопасных технологиях, позволяющих справляться с воинственно настроенными лицами, которые используют невинных свидетелей в целях укрывательства или же удерживают их в качестве заложников. Требуется серьезное научное обоснование для понимания возможностей выбора мер и средств в предполагаемых обстоятельствах.

NB! Необходимо принимать во внимание общественное мнение и этические соображения, согласно которым в «век терроризма» желательно разработать состав, который сможет быстро «усыпить» людей, не причиняя им постоянного ущерба» [47, 52, 56], хотя есть и другие мнения, не согласные с использованием нелетальных технологий без должного медицинского контроля [4, 38, 47].

Создание *нелетальных видов оружия* (НЛВО) связано с желанием избежать при боевых и антитеррористических операциях гибели гражданского населения, разрушения макроэкономики, крупномасштабных экологических катастроф, выходящих из-под контроля эпидемий или заражения территории радиоактивными изотопами и химическими веществами [18].

Диапазон поражающего действия между эффектами обычного оружия и так называемого нелетального обозначается границами от безусловно *тяжелого* до *«мягкого» поражения*. Однако четкую грань между ними провести весьма сложно. Это связано с тем, что постоянно совершенствуются воздействия поражающих элементов обычного оружия (высококинетические пули, осколки), средства индивидуальной броневой защиты (жилеты, шлемы) с поглотителями ударной волны, а также элементы НЛВО (резиновые и деревянные пули, пластиковые шарики и т.д.). Эта грань между действием обычных боепри-

пасов и НЛВО тем более условна, что боевое оружие модифицируется по убойной силе (Stopping Power), степени поражения, оглушающему, контузионному (ушибающему) действию с целью придания им характера *нелетального оружия.*

Что такое нелетальное оружие?

В зарубежной литературе, помимо наиболее часто употребляемого (non-lethal), используются такие определения, как «выводящее из строя», «менее чем летальное» (less-than-lethal), «против материальных средств» (antimaterial), «с незначительным побочным эффектом» (low-collateral) и др. Термин «нелетальное оружие» вряд ли можно считать удачным. В России, наряду с неформальными терминами «нелетальное/несмертельное оружие», используется определение «оружие несмертельного действия (ОНСД)», а также «нетрадиционные виды оружия». Из перечисленных терминов, вероятно, наиболее точно функциональное назначение этих видов оружия оценивается как «выводящие из строя», по американской терминологии «disabling», и близкий ему по значению термин «soft kill», означающий «мягкое», неразрушающее поражение вооружений, военной техники и вывод из строя живой силы. Тем не менее, как в американской, так и в российской литературе более употребительными являются термины «non-lethal» и «нелетальное». Поэтому мы будем в дальнейшем придерживаться термина «нелетальные виды оружия» или НЛВО.




Разработки НЛВО в США до последнего времени велись самостоятельно различными видами вооруженных сил, отдельными военными лабораториями, Управлением перспективных исследований и разработок министерства обороны (ARPA), а также промышленными фирмами. Значительный объем НИОКР проводился по заказам ARPA, Ливерморской и Лос-Аламосской национальными лабораториями, лабораторией Philips BBC и лабораторией Harry Diamond армии США. Одним из семи приоритетных направлений НИОКР, ведущихся Командованием войск специального назначения (US Special Operations Command, USSOCOM) для своих подразделений (Special Operations Forces, SOF) является разработка НЛВО. В последние годы разработка НЛВО полностью координируется государствами стран НАТО в интересах оборонных и полицейских ведомств и спецслужб [31, 51, 52].

Наряду с иммобилизирующими, травматическими и иными физическими, химическими и биологическими средствами, ряд временно выводящих из строя НЛВО основан на использовании электрического разряда, который оглушает или лишает сознания поражаемого

на 1-10 мин. Он может быть контактного (электрические дубинки, перчатки, сети) и дистанционного действия (дистанционный разряд, стреловидные элементы на проводах, пули-конденсаторы и др.).

Ряд авторов относят НЛВО к средствам чуть ли не гуманного действия [51, 52, 55]. Следует раз и навсегда отметить, что НЛВО – это прежде всего *оружие*, со всеми вытекающими отсюда последствиями. В результате исследований мы, как и специалисты разных стран, пришли к убеждению, что в основе всего комплекса медико-биологических проявлений эффектов НЛВО, вне зависимости от природы поражающих факторов, технологических процессов и основ создания оружия, находится сложный *механизм стресса* [4, 38, 54] во всех его проявлениях: нейрогуморальном, психофизиологическом, энергетическом, метаболическом и т.д. (рис. 7.1).





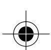


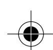
Рис. 7.1. Проблема применения нелетального оружия перестала быть дискуссионной. По мнению специалистов, вопрос заключается лишь в том: где, когда и какое НЛВО будет использоваться для нейтрализации террористов и предупреждения теракта. На рисунке даны основные реакции и процессы при террористическом акте

Теоретическая возможность создания и применения НЛВО на основе физических, химических и биологических средств крайне высока [23, 30]. В медико-биологическом плане существует одно принципиальное различие между целями использования обычных вооружений и НЛВО. Если в первом случае поражающее действие направлено на абсолютное уничтожение живой силы, то во втором – на развитие шока, создание стрессорной ситуации, позволяющей временно, без особого ущерба здоровью, вывести из строя противника, деморализовать или парализовать террористов [6] или вызвать посттравматический синдром [33].

ЭМИ, инфразвук и их протекция

С фармакологической точки зрения электромагнитные излучения (*ЭМИ*) и инфразвуковые волны (*ИЗВ*) представляют интерес в качестве средств воздействия, усиливающих или модулирующих эффекты *инкапаситантов* и *кальмативов*. Эти возможности рассматриваются нами в контексте фармакомоделирования, потенцирования или коррекции и защиты от НЛВО [9].

Источники микроволнового излучения высокой мощности (high power microwave weapons) имеют информационный и энергетический пути воздействия на человека. Меняя частоту, мощность и модуляцию сигналов, можно моделировать характер и уровень стресса: от небольших отклонений психики, нарушений терморегуляции до глобальных нарушений нейроэндокринных и метаболических процессов, психотронной «синтетической» телепатии, разрушения внутренних органов и смерти [26].





Эффекты ЭМИ и ИЗВ. Как и в случае воздействия ЭМИ, сверхсильный звук, а особенно ИЗВ, обладают энергетическим и информационным действием на человека. Упругие звуковые волны вызывают резонанс вестибулярного аппарата – 0,5-1,5 Гц, желудка – 2-3 Гц, сердца – 6-7 Гц, головного мозга – 20-30 Гц. Это приводит к болевым ощущениям, судорогам, спазмам кишечника, остановке сердца и смерти. В то же время акустическое воздействие с частотой 9±1,5 Гц даже при средних уровнях мощности оказывает сильное действие на информационные потоки в головном мозге, нарушая интрацентральные отношения и вызывая безотчетный страх, панику, дезориентацию в пространстве, а также нарушение пульса, работы сердца и дыхания, вплоть до их остановки. Как информационные, так и энергетические акустические воздействия инфразвука вызывают всю гамму проявлений стресса.

NB! Поскольку в протекции НЛВО стоит задача предупреждения или коррекции неспецифических реакций организма, нами изучен большой арсенал средств антистрессорного действия. Установлено, что этим задачам наилучшим образом отвечают различные фармакологические и иммунобиологические средства, в том числе цитокины [4, 11, 17).

Упругие звуковые волны диапазона *ИЗВ* через внутреннее ухо и структуры головного мозга меняют пространственную ориентацию человека. Внутренние органы и отдельные участки тела человека также резонируют при определенных частотах. Звуковые волны высокой интенсивности нарушают психомоторные функции и вызывают болевые ощущения, а инфразвук вызывает чувство *страха,* при-

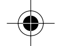
ступы рвоты, спазмы кишечника, *судороги*, вплоть до *летального исхода* [9, 25].

Англичане для подавления массовых беспорядков в Северной Ирландии использовали устройство «Curdler», издававшее «пронзительные звуки через нерегулярные интервалы». Инфразвук можно использовать как для борьбы с уличными беспорядками, так и на поле боя, а если учесть способность ИЗВ проникать сквозь бетонные и металлические преграды, то инфразвук можно использовать и против укрытой живой силы. Для создания акустического НЛВО прорабатываются две концепции [48]:

✓ на основе традиционных акустических генераторов с частотой непрерывного излучения от 10 до 500 Гц;

✓ на основе акустических «пуль» –пучков и импульсов ЭМИ, образующих плазму во фронте импульса, с модуляцией и свипированием в диапазоне ИЗВ.

При использовании нескольких акустических генераторов, направленных на одну цель, возникает эффект резонанса, усиливающий воздействие на цель.



Одним из классических примеров стрессорного воздействия физических средств возможных для *антитеррористического* применения в качестве НЛВО является инфразвук. ИЗВ (частота ниже 5-16 Гц), распространяясь на большие расстояния, обладает абсолютной проникающей способностью. Он практически не гасится никакими материалами и экстракорпоральные средства защиты против него не эффективны.

Интенсивные воздействия ИЗВ выше 80 дБ в частотной области 1-16 Гц обратимо, а выше 135 дБ необратимо влияют на различные структуры организма. Вредное воздействие инфразвука на организм проявляется уже при однократном воздействии, превышающем 120 дБ.

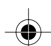
Попытаемся предельно конспективно изложить полученными нами данные, характеризующие влияние ЭМИ и ИЗВ, поскольку, в поиске средств патогенетической терапии и лекарственной протекции показано, что общность проявлений существенно превышает различия в коррекции электромагнитных и акустических влияний.

Цито- и гистопатическое действие. Первичным патогенетическим механизмом в различных нарушениях, вызываемых ЭМИ и ИЗВ, является прямое повреждение мембран различных клеток и коллоидных структур цитоплазмы. Нарушение структур и функций клеточных и митохондриальных мембран проявляется в значительном увеличении их проницаемости и изменении активности мембран клеток, содержащих ферменты [9]. Большинство других изменений в различных орга-

нах и тканях в основном являются результатом цитопатического действия инфразвука. Воздействие ИЗВ оказывает модифицирующее влияние на целостность хромосом.

Действие ИЗВ проявляется периваскулярной инфильтрацией, набуханием тканей. Низкочастотные акустические волны с частотой 2-9 Гц при звуковой нагрузке 120 дБ за 1 час воздействия приводят к выраженным изменениям сосудов мозга, сердца, легких. Под воздействием ЭМИ и ИЗВ меняется метаболизм гормонов и нейромедиаторов в головном мозге, легких и крови [9].

Нейротропное воздействие. В наших работах с помощью электронной микроскопии было показано, что ИЗВ частотой 2-9 Гц, с уровнем звукового давления не ниже 120 дБ и продолжительностью воздействия до 1 часа вызывало у крыс выраженные изменения сосудов легких, сердца, мозга. Уменьшался калибр мелких мозговых сосудов, возникали мелкоточечные и очаговые кровоизлияния. Под влиянием ЭМИ и ИЗВ резко повышалось появление окаймленных везикул в районе пластинчатого комплекса нервных клеток, что вызывало активизацию протеолиза и резкий рост вторичных лизосом. Утолщались аксоны, шипики дендритов деформировались и разрушались. Через 5-7 суток появлялись деструктивные изменения в сером и белом веществе мозга, очаги кровоизлияний и глиальные перерождения. При длительном воздействии ИЗВ в слуховой зоне коры происходит сочетанное поражение сосудов и нейронов. Наблюдаются изменения в телах нейронов и отростках (особенно аксонах). Изменения носят четкую зависимость от длительности воздействия и его интенсивности. На ЭЭГ выявлялась дизритмия, появление спайк-волн и пиковых выбросов.





***Влияние на сердечно-сосудистую систему* (*ССС*)**. Клинико-функциональными методами установлено [11], что инфразвук на частоте 16 Гц, превышающий ПДУ на 25 дБ, и локальная вибрация, превышающая ПДУ на 8 дБ, вызывают замедление внутрисердечной проводимости, повышение системного АД, снижение пульсового кровенаполнения. Эти изменения сопровождаются ростом содержания липопротеидов, нарушениями белкового состава крови. Выявлены стойкие нарушения ритма сердца и структуры электрокардиограмм.

Иммунотропное действие ЭМИ и ИЗВ, в зависимости от частоты колебаний и длительности воздействия, оказывало угнетающий эффект на эффекторные звенья иммунитета на фоне активизации супрессорных звеньев. В экспериментах выявляется порог компенсаторных возможностей иммунной системы в отношении стресса, вызванного многократным воздействием ИЗВ.

Психоневрологические расстройства проявляются в чувстве угнетения и страха, провоцируются проявления немотивированной тревоги, неуверенности в выборе правильного решения. ЭМИ и ИЗВ провоцируют развитие психопатологических нарушений невротического уровня, вызывая полный комплекс симптомов пограничных состояний.

Особую опасность при действии ЭМИ и ИЗВ представляет судорожный синдром. Он связан с нарушением целостности ГЭБ, изменением баланса медиаторных систем, в первую очередь, системы глутаминовая – γ-аминомасляная кислота, с истощением в головном мозге запасов макроэргических соединений: АТФ, АДФ, креатинфосфата, с угнетением дыхания и тканевого обмена. При высоких уровнях интенсивности ЭМИ и ИЗВ клонические судороги могут смениться тоническими, которые сами по себе представляют опасность для жизни [9].

Лекарственная протекция. Поскольку наиболее грозным проявлением влияния электромагнитных и инфразвуковых воздействий является развитие судорожных синдромов, использование противосудорожных, а также противоэпилептических средств является обязательным элементом лекарственной протекции последствий ЭМИ и ИЗВ.

Опасность судорог для жизни состоит в том, что они приводят к истощению в ЦНС запасов макроэргических соединений, угнетению дыхания и тканевого обмена, нарушению нормальной функции медиаторных систем в структурах мозга. Судороги могут быть причиной кровоизлияния в мозг, гипоксии и возникновения в некоторых структурах стойких хронических эпилептиформных очагов. В тяжелых случаях судороги могут быть причиной смерти.

Важное практическое значение имеют средства коррекции основных клинических форм судорог и эпилепсии. К ним относятся средства, применяемые для предупреждения больших судорожных припадков; средства, применяемые для предупреждения малых припадков; средства, применяемые для предупреждения психомоторных припадков; средства для купирования эпилептического статуса; средства для наркоза – все вещества вводятся внутривенно; средства для лечения и предупреждения миоклонусэпилепсии.

Распределение противоэпилептических средств осуществляется, в основном, в водной фазе организма, поэтому многие препараты имеют среднюю и долгую продолжительность действия. Для большинства из них период полувыведения превышает 12 часов. Фенобарбитал и карбамазепин также являются индукторами ферментных систем печени (табл. 7.1).

Работа по подбору протективных препаратов показала перспективность цитокинов и, в частности, интерферонов [11, 45]. Эти препа-

Таблица 7.1

Эффективные концентрации некоторых противоэпилептических средств в плазме крови при купировании эффектов ИЗВ и ЭМИ

Препараты	Эффективный уровень (мкг/мл)	Верхняя граница эффективного уровня (мкг/мл)	Токсический уровень (мкг/мл)
Карбамазепин	4-10	7	>8
Примидон	8-15	10	>12
Дифенин	10-20	IS	>20
Фенобарбитал	10-40	35	>40
Этосуксимид	50-100	80	>100
Вальпроат	50-100	80	>100

раты не только усиливали активность эффекторных звеньев иммунной системы и оказывали корректирующее влияние на нейрогормональную регуляцию иммуногенеза, но и обладали нейротропным и психотропным влиянием. Наиболее выраженный стабилизирующий эффект, однако, был получен при рациональном сочетании α_2-*интерферона* с ангиопротектором, антиоксидантом и ноотропом. Полная рецептура запатентована [10, 36, 37].





При введении за 1 час до воздействия α_2-*интерферона* с *ангиопротекторами*, *антиоксидантами* и *ноотропами* предотвращалось набухание ядер нейронов, образование цистерн в цитоплазматической сети, распад крист митохондрий, полнокровие и отечность мягкой мозговой оболочки, уменьшалось количество лизосом, не появлялись петехиальные кровоизлияния. Предупреждались грубые нарушения, выявляемые на ЭЭГ и ЭКГ.

Инкапаситанты как НЛВО

Химические средства типа галлюциногенов (BZ и другие психодислептики), деприматоров (нейролептики, наркотики, метоксифлуран), гипнотиков (пропофол, дептомидин) влияют прежде всего на стресс-лимитирующие системы, которые через лобную кору и лимбическую систему головного мозга обеспечивают эмоциональное поведение, «борьбу за жизнь» в безвыходной ситуации [16, 44]. Иными словами, эти средства нарушают адаптивное поведение организма. В еще большей степени стрессорное воздействие оказывают лазерное и оптическое излучение высокой интенсивности, мигающие источники света (эффект Буча). Продукты биотехнологического производства

могут оказывать как энергичное и короткое (пептиды), так и мягкое, но длительное (вирусы, бактерии), до нескольких недель, выведение из активной целенаправленной деятельности отдельных контингентов лиц [29, 53] без нанесения стойкого ущерба их здоровью (рис. 7.2).

NB! Инкапаситанты – синтетические или природные соединения, способные вызвать у здоровых людей психические аномалии или физическую неспособность к выполнению стоящих перед ним задач.

Смертельное действие для инкапаситантов нехарактерно и возможно только при поступлении в организм очень высоких доз этих веществ, в десятки-сотни раз превышающих минимально и оптимально действующие дозы.

Важное значение придается раздражающим веществам как средствам запугивания и деморализации, разгона митингов и демонстраций. *Ирританты* состоят на вооружении полиции во многих странах мира и поэтому нередко классифицируются как быстродействующие полицейские НЛВО. В то же время они являются, как правило, краткоэффективными, поскольку после применения соответствующих средств защиты или после выхода из зараженной атмосферы признаки отравления проходят через минуты – десятки минут [47].

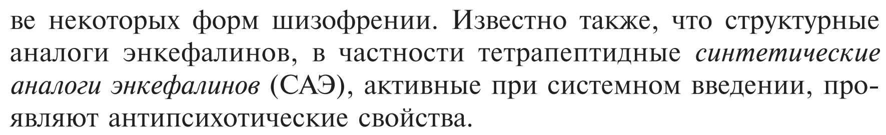



Типичными представителями слезоточивых агентов (*лакриматоров*) являются агенты CN (хлорацетофенон) и PS (хлорпикрин). Агенты CS и CR действуют раздражающе как на глаза, так и на дыхательные пути. CS и рецептура на его основе начали широко применяться американскими войсками в Южном Вьетнаме, где за семь лет было израсходовано 6800 т этого агента.

Раздражение слизистых оболочек и кожи вызывает экстракт чилийского (испанского) перца, действующим началом которого является *капсаицин*. Из-за способности вызывать сильные болевые ощущения при контакте с кожей подобные соединения были названы *«генераторами болевых ощущений»*. Ряд серосодержащих соединений, таких, как *меркаптаны* и др., обладают невыносимым запахом, обращающим людей в бегство (средство Skunker).

NB! Ряд пептидов уже стали средствами НЛВО. Изучение эндогенных пептидов и полученных на их основе синтетических аналогов позволило найти ключ к изучению молекулярных и нейрохимических механизмов сложноорганизованных форм поведения человека.

Наряду с известными трансмиттерами, пептиды представляют собой уникальную и, по-видимому, эволюционно наиболее древнюю группу нейромодуляторов [1]. Нарушение баланса эндорфинов, в частности дефицит дестирозин-гамма-эндорфина, может лежать в осно-



ве некоторых форм шизофрении. Известно также, что структурные аналоги энкефалинов, в частности тетрапептидные *синтетические аналоги энкефалинов* (САЭ), активные при системном введении, проявляют антипсихотические свойства.

Нами проведены комплексные исследования большой группы синтетических аналогов нейропептидов с общей формулой $R_1 \pm R_2$-D=AIa-GIy-Phe-$R_3 \pm R_4$ [4, 5, 12]. В первичных скрининговых исследованиях при анализе сложноорганизованных форм поведения животных (мыши, крысы, кошки) показана способность исследованных САЭ изменять характер и длительность поведенческих реакций, что позволило классифицировать эти пептиды на две группы. В первой группе оказались вещества с кратковременным действием, во второй – с длительным (до 8-10 суток после однократного введения 10-100 мг/кг внутривенно или внутрибрюшинно, или 20-50 мкг интрацистернально) действием, которое академиком РАМН И.П. Ашмариным обозначались как «отставленные» эффекты пептидов [2].





Наибольший интерес представляли вещества P_7(NO_2-Phe-D=Ala-Gly-Phe-NH_2) и P_{11}(NH_2-Phe-D=Ala-GIy-Phe-NH_2), отличающиеся одной концевой аминогруппой. Если P_7 обладает кратковременным, слабым седативным действием, то вещество P_{11} обладает мощным селективным галлюцинаторно-подобным действием на протяжении 4-5 часов, а также сложными «отставленными» эффектами в поведении на протяжении нескольких суток [4].

NB! Вещество P_{11} способно селективно нарушать поведение в известных четырехстадийных реакциях межвидовой агрессии «хищника», на стадиях идентификации и преследования жертвы.

Эти нарушения сложноорганизованных безусловнорефлекторных реакций сопровождаются нарушением восприятия по типу иллюзорно-галлюцинаторных эффектов, что дает нам основание использовать это вещество для моделирования «жестких» зоосоциальных конформаций поведения, в качестве тестового подхода для скрининга *кальмативов* [4].

Механизмы и эффекты действия нейропептидов. Установлена способность веществ P_7 и P_{11} селективно повышать проницаемость гематоэнцефалического барьера в сенсомоторной коре, полосатом теле и мозжечке. Через двое суток в сосудах полосатого тела наблюдается слущивание эндотелиальных клеток, появление диапедезных экстравазатов в нейропиле, а в капиллярах мозжечка – тромбоцитарных агрегатов и адгезии их к эндотелию. Здесь же имеются картины внутрисосудистой коагуляции, сочетающиеся с другими микроциркуляторными расстройствами [12].

Исследуемые синтетические аналоги энкефалинов оказывают влияние на микроциркуляцию в головном мозге. Мы считаем, что васкулогематологические нарушения не только не первичны, но и могут опосредоваться за счет включения клеточных гуморальных медиаторных систем. Доказана способность веществ P_7 и P_{11} проникать в нервную клетку путем опосредованного рецепторами эндоцитоза (ОРЭ) (качественно и количественно отличается от объемного или жидкофазного эндоцитоза).

NB! Вслед за первым этапом взаимодействия, когда происходит связывание САЭ со специфическими рецепторами на клеточной поверхности, комплексы лигандов образуют на плазмалемме скопления (или кластеры), располагающиеся в местах окаймленных углублений (coated pits).

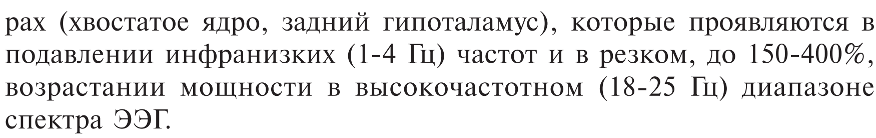
Транснейронный перенос макромолекул САЭ (судя по реакции усиления специфического эндоцитоза) отчетливо проявлялся почти во всех изученных образованиях уже через 2 часа и продолжает нарастать спустя двое суток. Признаки ОРЭ, регистрируемые спустя 10 суток в нейронах гипоталамуса и в клетках Пуркинье мозжечка, то есть в период, когда введенные САЭ подвергаются протеолизу, вторичны и, по-видимому, связаны с возможными расстройствами гемомикроциркуляции, трофики и метаболизма клеток. Внутринейрональная сортировка лигандов (САЭ) – рецепторов осуществляется в особых везикулярно-тубулярных компартментах, являющихся производными пластинчатого комплекса. В контрольных экспериментах с внутрижелудочковым введением физиологического раствора субповерхностные цистерны в нейронах и дендритах не обнаружены [12].




Интересно отметить, что, оказывая стимулирующее влияние на K+ – вызванное высвобождением ^{3}H-дофамина в стриатуме, пептид P_{11} не изменял в данных условиях базальный выход нейромедиатора. Кроме того, пептид P_{11} снижал обратный захват медиатора в нормальных условиях (K+ = мМ) и в обоих случаях снижал ингибирующий эффект ДА на активность ТГ в синаптосомах. Этот эффект пептида P_{11} на ДА-ергический медиаторный процесс позволяет, по-видимому, облегчать передачу нервного импульса, усиливая его при деполяризации мембраны нервного окончания.

Влияние на ЭЭГ. Изменения ЭЭГ под действием препарата при интрацистернальном введении вещества P_{11} находятся в хорошем соответствии с результатами электронно-микроскопических и нейрохимических исследований.

Наиболее глубокие изменения отмечаются в неокортикальных (лобная, затылочная кора) и субкортикальных интегративных цент-



рах (хвостатое ядро, задний гипоталамус), которые проявляются в подавлении инфранизких (1-4 Гц) частот и в резком, до 150-400%, возрастании мощности в высокочастотном (18-25 Гц) диапазоне спектра ЭЭГ.

Вещество P_{11} является уникальным регулятором биоэлектрической активности мозга, изменяющим иерархические взаимоотношения, по крайней мере, между старой и новой корой, что в своей биологической сути имеет исключительно важное значение в развитии и осуществлении сложно-организованных форм поведения животных.

Вещество P_{11} значительно укорачивает (на 45-60%) латентные периоды *вызванных реакций* (ВП) в синаптических контактах верхних частей апикальных дендритов и удлиняет их в синаптических образованиях в районе тел нервных клеток (5-й и 6-й слои).

Глубокие изменения конфигураций и количественных пространственно-временных характеристик ВП на протяжении 8-10 суток после однократной интрацистернальной аппликации вещества P_{11} говорят о значительной перестройке как пейсмекерных механизмов головного мозга, так и изменении путей следования возбуждения. Обнаруженное смещение основных компонентов ВП в сторону превалирования их отрицательных элементов может быть истолковано как доминирование возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП).




NB! Сопоставление поведенческих, электрографических, электронно-микроскопических, нейрохимических изменений под воздействием САЭ позволяет понять и объяснить причины развития галлюцинаторноподобных реакций у животных [4, 12].

Мы полагаем, что пептиды могут быть использованы как для локализации террористов, так и для протекции воздействия различных видов НЛВО. Они могут эффективно использоваться в чрезвычайно низких дозах. При этом пептиды дают вполне предсказуемый эффект, без каких бы то ни было осложнений или побочных эффектов [1]. Свойства инкапаситантов присущи антагонистам рецепторов *кортикотропин-рилизинг фактора* (CP 154526, NBI 27914, CRF-BP), агонистам и антагонистам *холецистокинина* В (CCR-4, CI-988, CI-1015) и другим пептидным производным, о которых речь пойдет далее.

Выбор из широкого спектра пептидов образцов для нелетальных технологий, которые могут быть использованы для борьбы с терроризмом, пока ограничивается рядом характеристик и условий их применения.

Использование НЛВО для борьбы с террористами зачастую протекает в густонаселенных районах, в присутствии или на небезопасном расстоянии посторонних людей, заложников, бойцов антитеррористи-

ческих групп. Возможность нанесения значительного ущерба в таких условиях здоровью окружающих людей, животных, технике крайне велика [49]. Поэтому образцы НЛВО должны отличаться быстротой достигаемого эффекта, минимальным побочным действием на здоровье окружающих, ситуационно обусловленной продолжительностью действия, наличием индивидуальной защиты и антидотов [4, 40, 46].

Кальмативы в нелетальных технологиях

Разработка нелетальных средств, в высокой степени обладающих специфичностью, селективностью, безопасностью и обратимостью, позволяет избегать долговременного ущерба для групп или отдельных людей, имеющих дело с этими веществами. Фармацевтические средства, способные вызывать кальмативное состояние, изучаются с позиций их соответствия по дизайну, усовершенствованию и применению в качестве нелетальных средств.

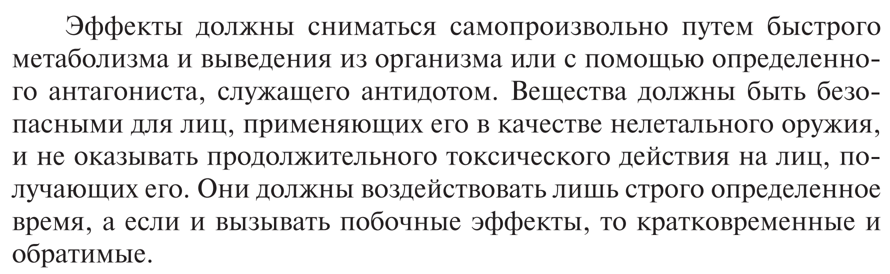
NB! Кальмативы – депримирующие или успокаивающие средства, рассматриваемые в качестве нелетальных технологий антитеррора или используемые в специальных медицинских целях.




Фармацевтические вещества, объединяемые понятием *кальмативы*, включают соединения, способные угнетать или ингибировать функцию ЦНС. Соединения, выбранные для рассмотрения, обладают уникальными свойствами, которые обеспечивают им специфичные преимущества в обстановке применения нелетального оружия [42].

Важной информацией для оценки кальмативов являются данные о результатах их доклинических и клинических исследований на определенных категориях больных с целью получения информации, соответствующей их применению в отношении возбужденного населения, в ситуациях, требующих наведения общественного порядка или в условиях захвата заложников, когда существует необходимость в применении *нелетального оружия* [27].

Обозначены характеристики «*идеальных*» нелетальных средств, к которым относятся кальмативы: простота введения или воздействия (доставки); пригодность для местного, парентерального, аэрозольного или иного специального воздействия; быстрое и эффективное начало действия; краткие или ограниченные по продолжительности эффекты. Они способны вызывать состояния депримации приблизительно одинаковой степени (в пределах от снижения тревожного возбуждения, состояния типа опьянения, дремоты и до полного засыпания, анестезии и потери сознания) у людей со срелней массой тела и близкого возрастного интервала.



Эффекты должны сниматься самопроизвольно путем быстрого метаболизма и выведения из организма или с помощью определенного антагониста, служащего антидотом. Вещества должны быть безопасными для лиц, применяющих его в качестве нелетального оружия, и не оказывать продолжительного токсического действия на лиц, получающих его. Они должны воздействовать лишь строго определенное время, а если и вызывать побочные эффекты, то кратковременные и обратимые.

Фармакокинетика. Для понимания *фармакокинетических эффектов* кальмативов необходимы знания о механизмах попадания препарата в головной мозг (например, всасывается ли он через кожу), информация о параметрах, которые могут усиливать или подавлять распределение соединения, его метаболизм и выведение из организма обычными путями. Для попадания соединения в ткани головного мозга важным фактором является не только скорость кровообращения в головном мозге, но и скорость диффузии данного соединения в ЦНС, которая зависит как от размеров молекулы, химического заряда или полярности вещества, так и способности *усиливать кумулятивные свойства* при совместном применении с ЭМИ, инфразвуком, электрическим разрядом и т.д. [4, 23, 25].




Фармакодинамика. Для установления *фармакодинамического профиля* соединения следует изучить особенности химического и физического взаимодействия данного препарата с его мишенью в организме, чтобы выяснить механизмы действия на специфичные анатомические сайты в ЦНС. Действие лекарственных препаратов в ЦНС предполагает критическую роль рецепторов. Стимуляция рецептора веществом-агонистом передает сигнал к отдельной клетке, в результате чего формируется каскад процессов на клеточном и молекулярном уровнях, которые изменяют регуляцию данной клетки [4, 14, 34].

Антагонисты. В свою очередь, действие лекарственного препарата на данном рецепторе может блокироваться с помощью определенного химического соединения, направленно действующего на нужный рецептор. Способность останавливать или превращать действие конкретного кальматива может зависеть от введения *специфичного антагониста*, который, в свою очередь, будет блокировать эффекты активного вещества в определенном участке-мишени головного мозга или же на ином сайте ЦНС. Желательно, чтобы фармакодинамические параметры кальмативов усиливались или регулировались иными (физическими, биологическими, химическими) факторами нелетальных воздействий.

Альтернативы. Альтернативные доклинические исследования проводятся на клеточных моделях бактерий или дрожжей. Разработаны

методы рецепторной фармакологии с использованием GPCR-тестов и использованием мембранных *тест-систем*. Такие тесты дают возможность количественно оценивать зависимость *доза-ответ* для кальмативов, их механизмы действия на клеточном и молекулярном уровнях [19], а также выяснить возможности комбинаций с ЭМИ, инфразвуковом и другими потенцирующими факторами [17].

NB! На доклиническом уровне исследования кальмативов проводятся на различных *модельных системах* от изолированных клеточных культур в условиях *in vitro* до исследований на срезах головного мозга или на анестезированных животных [53].

Существует множество фармакологических подходов, позволяющих видоизменять поведение млекопитающих, в том числе человека, нечеловекообразных приматов и грызунов. Фармакологические эффекты кальмативов будут зависеть, отчасти, от исходного состояния поведения индивида перед введением ему соответствующего препарата (например, состояние тревожного возбуждения, агрессивно-буйное состояние), а также от дозы и пути введения препарата и его фармакокинетических и фармакодинамических параметров.



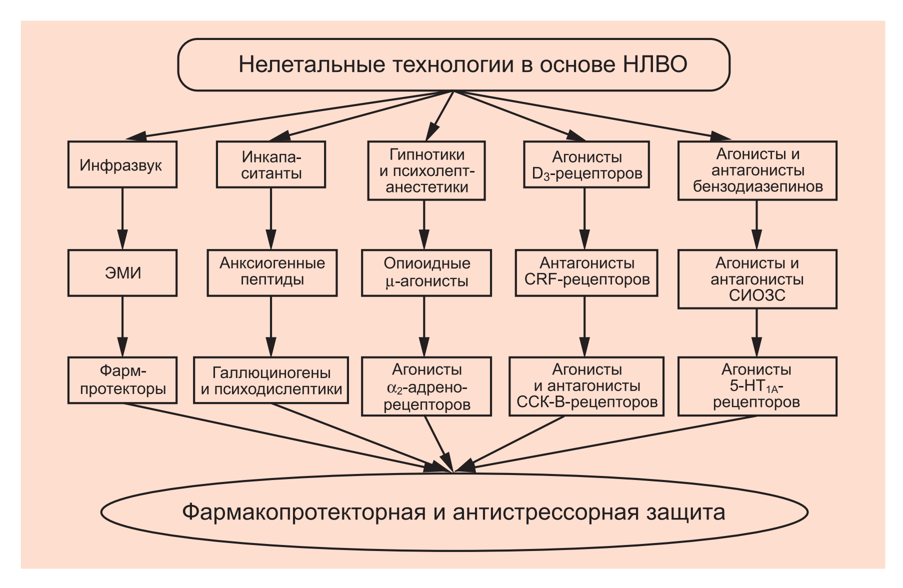

Одни фармакологические соединения, рекомендуемые для применения в качестве кальмативов, потенциально пригодных для нелетальных технологий, должны применяться с целью получения *глубокой седации* или *гипнотического* состояния. Другие должны снимать *чувство тревоги* и вызывать *легкое седативное действие* (рис. 7.2).

Выбранные соединения должны также обладать особыми свойствами, которые наделяют их специфичными преимуществами с точки зрения параметров, необходимых для *нелетального оружия* [5, 51].

Клиника. Результаты, полученные при клинических испытаниях, служат источником дополнительной информации, которая жизненно необходима для оценки реальных эффектов кальмативов. *Во-первых*, такие данные должны продемонстрировать, что данный препарат оказывает желаемое действие на поведение. *Во-вторых*, хотя и на доклиническом уровне исследований можно установить диапазон доз, именно на людях следует подтвердить величину эффективных доз и пути введения препарата. *В-третьих*, только при клинических испытаниях обнаруживается потенциальная токсичность и характерные побочные эффекты, опасные для человека [3, 5, 24].

Прямое отношение к применению кальмативов как нелетальных средств имеют клинические данные, полученные и на иных отдельных категориях больных, в том числе страдающих обсессивно-компульсивными расстройствами (навязчивые страхи, влечения), гиперактивными состояниями с дефицитом внимания или с иными поведен-

ческими расстройствами, которые включают разрушительное поведение и агрессию.



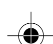



Рис. 7.2. Средства выбора нелетальных технологий на основе физических факторов, инкапаситантов и кальмативов для выполнения специальных операций и фармакологической защиты

Безопасность. При поиске фармацевтических веществ, пригодных для использования в качестве средств для нелетальных технологий, ряд показателей может помочь созданию образа «идеального» кальматива. Такое средство должно легко вводиться и быть приспособлено для реального воздействия на людей не только при аэрозольном, но и при местном, подкожном, внутримышечном или пероральном путях введения.

Действие кальматива должно наступать быстро (секунды) и иметь ограниченную продолжительность (минуты) и вызывать состояние депривации.

NB! При идентификации оптимальных кальмативов, предназначенных для применения в нелетальных технологиях, выбор средства для применения в *полевых условиях* должен определяться критической ситуацией, требующей соответствующего вмешательства.

Выбор пути воздействия, будь то внесение препарата в питьевую воду, местное воздействие через кожные покровы, распыление аэрозоля для ингаляционного воздействия или же специальные пульки, на-

полненные активным веществом, наряду с прочими путями воздействия, будет определяться конкретной обстановкой. Кальмативы *не различают цели*, в отношении которой применяются. Каждый, кто с ними столкнется, испытает на себе преднамеренные дозозависимые фармакологические или токсические эффекты [28, 32].

Все лекарственные препараты кальмативного действия, способные вызывать *бессознательное состояние*, могут потребовать медицинского наблюдения по следующим причинам [6, 33, 49]:

✓ необходимость гарантии того, что люди *не «заснут»* в позах, затрудняющих дыхание;
✓ оценка наличия людей, у которых возможна остановка дыхания (такая возможность не исключена у нездоровых людей, у пожилых, очень юных, но маловероятна у здоровых военнослужащих и других людей, которые могут не относиться к группе риска населения);
✓ избегание травм в результате падения при внезапном засыпании (удар головой о твердый предмет или о пол);
✓ ввод антидота, что может потребовать медицинского наблюдения;
✓ определение продолжительности наблюдения и оказания медицинской помощи в зависимости от пути введения и дозы активного кальматива и/или антидота (селективного антагониста).




Преимущества кальмативов и средства выбора

А есть ли реальные преимущества в достижении состояния депривации с помощью нелетального средства по сравнению с нанесением травмы или с достижением того же эффекта с помощью болевого воздействия? Одной из мишеней болевого воздействия могут быть глаза, печень, почки, селезенка, головной мозг, и это повреждение может стать перманентным или даже смертельным. Другие методы нанесения болевого воздействия в целях контроля за поведением толпы или отдельных субъектов иногда оказываются социально неприемлемыми.

Показано, что технологически возможна разработка препаратов, обладающих высокой избирательностью и специфичностью в отношении определенных рецепторов-мишеней в нервной системе и проявляющих при этом уникальное биологическое действие на сознание, двигательную активность, а также *модуляцию поведения* и *психики* [4, 30, 56].

Выбрано несколько классов соединений, потенциально пригодных для применения в качестве нелетального кальмативного средства. К ним относятся: бензодиазепины; агонисты α_2-адренергических рецепторов; агонисты D_3-дофаминэргических рецепторов; селективные ингибито-

Таблица 7.2

Выбранные кальмативные средства

Класс лекарственных препаратов	Выбранные соединения	Место действия (мишень)
Бензодиазепины	Диазепам, (валиум),мидазолам (версед), этизолам, альпразолам, лоразепам, Ro 48-6791, флумазенил (антагонист)	ГАМК-рецепторы, преимущественно γ-субъединицы ГАМК$_A$-рецепторов
Агонисты α_2-адренергических рецепторов	Клонидин (клофелин), дексмедетомидин (прецедекс), флупароксан (антагонист)	α_2-адренергические рецепторы
Агонисты D_3-дофаминергических рецепторов	Прамипексол, CI-1007, PD-128907	D_3-дофаминергические рецепторы
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Флуокситин (прозак), сертралин (золофт), пароксетин, WO-09500194, EP-0072294	Переносчик 5-HT (серотонина)
Агонисты серотониновых 5-HT$_{1A}$-рецепторов	Буспирон (буспар), лезопитрон, алнеспирон, MCK-242, 8-OH-DPAT, WAY-100635, олеамид, анандамит	5-HT$_{1A}$-рецептор Рецепторы 5-HT$_{1A}$ и 5-HT$_{2A}$ и канабиноидные
Опиоидные рецепторы и μ-агонисты	Морфин, морфидекс, RB-101, орфанин-FQ-ноцицептин, фентанил, альфентанил, суфентанил, карфентанил. Налоксон, налтрексон (антагонисты)	μ-опиоидные рецепторы. ORL-1-рецепторы, ферментные системы
Психолептанестетики и гипнотики	Пропофол (диизопропилфенол), метоксифлуран, барбитураты	Рецепторы ГАМК Барбитуратовые рецепторы
Рецептуры на основе нейролептанестетиков, антидепранестетиков и атарактанестетиков	Комбинация дроперидола и фентанила (инновар) Фенциклидины (кетамин) Пиримидины (триметидон, утэплекс), антидепрессанты и транквилизаторы	Рецепторы норадреналина, дофамина и ГАМК Опиоидные рецепторы Уридиновые и имипраминовые рецепторы
Антагонисты рецепторов кортикотропин-рилизинг фактора	CP 154526 и NBI 27914 (антагонисты) CRF-BP (CRF-связующий фактор)	Рецепторы кортикотропин-рилизинг фактора (CRF)
Агонисты и антагонисты рецепторов холецистокинина B	CCK-4, GV-150013, PD-145942, L-365260, LY-288513, RP-69758. CI-988 и CI-1015 (антагонисты)	Рецепторы холецистокинина B (CCK-B)




ры обратного захвата серотонина; агонисты серотониновых 5-HT$_{1A}$ рецепторов; опиоидные рецептоы и μ-агонисты; гипнотики; комбинации на основе психолептанестетиков; антагонисты рецепторов кортикотропин-рилизинг фактора; агонисты рецепторов холецистокинина B.

Ряд классов лекарственных препаратов (например, бензодиазепины, агонисты α_2-адренергических рецепторов) и отдельные препараты (диазепам, мидозалам, триметидон, 3-метилфентанил, дексмедетомидин) подходят для их немедленного рассмотрения в качестве нелетальных средств, а иные заслуживают дальнейшего рассмотрения с позиций наличия значительного потенциала в качестве новых кальмативов.

Химические вещества раздражающего действия, к которым относятся перцовый аэрозоль или слезоточивый газ, служат не лучшим примером подходов, которые применяются в настоящее время в ситуациях, связанных с контролем за поведением толпы (Riot Control Agents, *RSA*s). В дальнейшем могут быть разработаны новые соединения, которые в большей степени будут отвечать требованиям, предъявляемым к нелетальным технологиям, предназначенным для применения в специфичных ситуациях военного и гражданского характера.




NB! Кальмативы более пригодны для применения в области нелетальных технологий, чем те НЛВО, эффекты которых сопряжены с применением методов иммобилизации на физической или химической основе, а также с воздействием, вызывающим острую физическую боль и с иными стратегиями нейтрализации.

Когда же используется фармакологический препарат, то его можно применять на дискретной основе в отношении конкретного человека или же можно выбрать препарат с установленной продолжительностью действия. Более того, буквально все люди будут реагировать на воздействие дозозависимо, тогда как, например, при нанесении ударов трудно «дозировать» их силу. Поэтому ограничений для использования кальмативов в нелетальной технологии значительно меньше [4, 20, 28, 42].

Бензодиазепины как кальмативы

Средства выбора: *диазепам* (*валиум*), *мидазолам* (*версед*), *этизолам*. *флумазенил* (*антагогист*). Бензодиазепины представляют собой класс кальмативов, продолжительность действия которых варьирует в широких пределах: от краткодействующих с быстрым началом действия до очень длительно действующих. Вещества можно вводить аэрозольно, перорально и парентерально. Бензодиазепины проявляют синергизм в сочетании с рядом других лекарственных веществ, которые прямо или косвенно влияют на ГАМК-ергическую систему (например, барбитураты и наркотики), что ведет к снижению доз и повыше-

нию безопасности обеих групп препаратов в нелетальных технологиях. Бензодиазепины (и все агонисты ГАМК-ергических рецепторов) обладают значительным потенциалом для использования в качестве антистрессорных средств и кальмативов [34, 42].

Фармакомоделирование. γ-аминомасляная кислота служит главным нейромедиатором торможения в ЦНС млекопитающих. Установлено, что эндогенными мишенями для связывания ГАМК являются несколько типов рецепторов, которые называются $ГАМК_A$, $ГАМК_B$, $ГАМК_C$. Рецепторы $ГАМК_A$ и $ГАМК_C$ существуют в виде гетероолигомерных макромолекулярных комплексов рецепторов с хлор-ионными каналами, тогда как рецепторы типа $ГАМК_B$ являются представителями суперсемейства рецепторов, сопряженных с G-белками и *GPCR-рецепторами.*

Известно, что с $ГАМК_A$-рецепторами взаимодействуют многие фармакологические препараты, обладающие седативным и анксиолитическим действием. Этот тип рецептора включает по меньшей мере три различных субъединицы, обозначаемые α, β и γ. Выявлено несколько различных изотопов каждой из этих субъединиц, включая шесть различных α-субъединиц, четыре β-субъединицы и три γ-субъединицы. Пока не установлено стехиометрическое соотношение этих субъединиц. Установлено, что ГАМК связывается с сайтами, расположенными на α- или β-субъединицах комплекса $ГАМК_A$-рецептора. При связывании ГАМК со своими рецепторами инициируется проводимость ионов хлора через фрагмент рецептора, представленный ионным каналом. Происходит гиперполяризация нейронной мембраны, в результате чего затрудняется достижение нейронами порогового потенциала, необходимого для запуска нейронов. В конце концов, в результате связывания ГАМК с $ГАМК_A$-рецепторами снижается скорость запуска нейронов в ЦНС [8].




NB! Кальмативы типа бензодиазепинов действуют на $ГАМК_A$-рецепторы. Бензодиазепины не замещают ГАМК, но усиливают ее эффекты путем связывания с γ-субъединицей комплекса рецептор-ионный канал.

Бензодиазепины повышают проводимость ионов хлора, инициируемую взаимодействием ГАМК с $ГАМК_A$-рецепторами, путем увеличения частоты процесса раскрытия ионных каналов. Седативно-гипнотические средства прежних поколений, типа препаратов класса барбитуратов, также действуют на $ГАМК_A$-рецепторы путем увеличения продолжительности вызываемого ГАМК процесса открытия ионных каналов. Из-за низкого коэффициента безопасности барбитуратов вместо них теперь применяются бензодиазепиновые препараты.

Фармакокинетика. Хотя все препараты этой группы являются 1,4-бензодиазепинами, введение боковых групп в каждое конкретное соединение придает характерные свойства разным веществам. Эти заместители изменяют фармакологические свойства отдельных препаратов, придавая некоторым из них иные *фармакокинетические свойства*. Бензодиазепины различаются между собой по времени начала эффекта и по его продолжительности, которые зависят от пути введения, а также от действия активных метаболитов (рис. 7.3). Действие *хлоразепама* и *диазепама* наступает очень быстро, а прекращается довольно медленно, так что период полувыведения составляет 100 ч и более. Свойства этих препаратов определяют их пригодность для купирования тревожных состояний, связанных с отменой наркотиков и приема алкоголя.

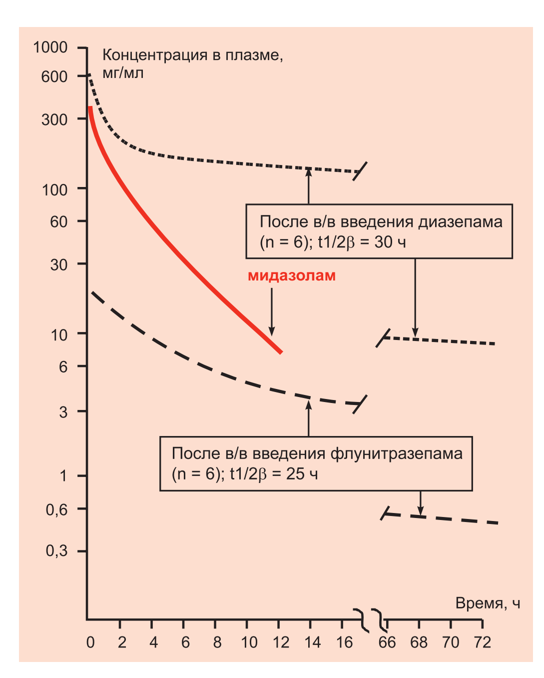
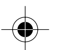


Рис. 7.3. Сравнительные изменения концентраций различных бензодиазепинов в зависимости от времени действия мидазолама (до 12 ч)

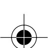


Другие препараты, например *альпразолам* и *лоразепам*, обладают относительно кратким действием. Начало действия этих препаратов характеризуется понятием «промежуточный», эти соединения обладают периодом полувыведения 10-18 ч. Эти препараты предназначены для кратковременного снятия симптомов тревоги. Другие бензодиазепины характеризуются ультракоротким действием. Эффект таких препаратов наступает очень быстро и прекращается через несколько минут. Примером бензодиазепина с ультракоротким действием, применяемым в клинической практике, является *мидозалам*. Этот препарат применяется для успокоения и вводного наркоза, то есть процессов, которые происходят уже через 2-5 минут после внутривенного или внутримышечного введения и дают глубокую седацию (рис. 7.4).

Аспекты и грани нелетальности. На практике бензодиазепины применяются в качестве успокаивающих средств для разнообразных це-

лей, включая вызывание сна, в качестве вспомогательного средства для анестезии при хирургических операциях (вводный наркоз), для лечения эпилепсии, депрессии полисинаптических рефлексов скелетных мышц и тревожных состояний. Недостаток бензодиазепинов состоит в том, что даже при их использовании в рекомендованных лечебных дозах может возникнуть угнетение дыхательной и сердечно-сосудистой систем, вероятно, в результате их действия на медуллярные респираторные и вазомоторные центры ЦНС.

Альпразолам применяется для лечения состояния тревоги и панических расстройств. Известны случаи возникновения при его приеме парадоксальных реакций типа раздражительности, враждебности и мании. Считается, что бензодиазепины обладают значительно большим коэффициентом безопасности по сравнению с барбитуратами, но возможен *смертельный исход* при приеме достаточно высоких доз в результате угнетения этими препаратами медуллярных функций. Однако в большинстве смертельных случаях бензодиазепины являлись лишь одним из компонентов, применяемом в комбинации с другими препаратами, что следует учитывать при комбинациях с другими НЛВО [4, 8, 42].





Мидазолам обычно используется в форме инъекций и аэрозолей с целью седации, подавления тревоги и *амнезии* (рис. 7.5) перед или во время проведения кратковременных хирургических процедур. Мидазолам может также применяться для общей анестезии, в качестве вводного наркоза, а в направлении нелетальных технологий — совместно с инфразвуковыми упругими волнами и ЭМИ. На случай проявления токсических реакций или передозировок предусмотрен антагонист *флумазенил*.

В настоящее время исследуются новые краткодействующие бензодиазепины, одним из которых

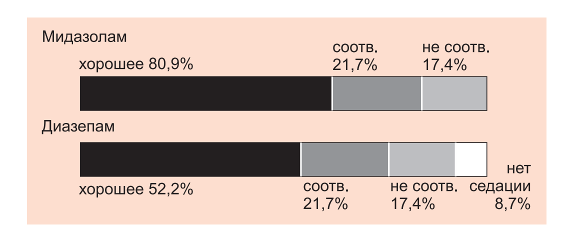


Рис. 7.4. Мидазолам имеет преимущественное перед диазепамом действие по надежности седативного эффекта в клинике и нелетальных технологиях

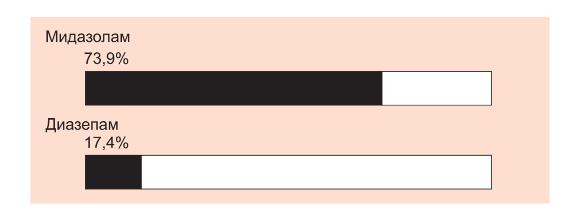


Рис. 7.5. По выраженности амнезийного действия на пациентов мидазолам превосходит все известные бензодиазепины

является *этизолам,* кинетические параметры которого ближе к препаратам, которые выводятся с ультравысокой скоростью. Этизолам эффективно подавлял панические расстройства, хроническую тревогу, навязчивые страхи, симптомы депрессии, слуховые галлюцинации, рефрактерные к лечению антипсихотическими препаратами. Препарат *Ro 48-6791* является еще одним бензодиазепином, находящимся на стадии исследований. Этот препарат сопоставим по свойствам с мидазоламом, но отличается более коротким действием, что делает его привлекательным для нелетальных технологий.

Поскольку субъединицы ГАМК$_A$-рецептора по-разному экспрессируются в различных структурах головного мозга, нельзя исключить возможность создания таких бензодиазепинов, которые регулировали бы амнезию, седативные или анксиолитические эффекты, не вызывая при этом угнетения респираторной и сердечно-сосудистой систем.

Антидот. Есть данные о возникновении парадоксальных реакций при приеме известных бензодиазепинов в виде раздражительности, враждебности и мании. Антидотом бензодиазепинов служит *флумазенил* (анексат), который применяется в качестве эффективного *противоядия* и *антагониста* в случае проявления токсических реакций или при передозировках.

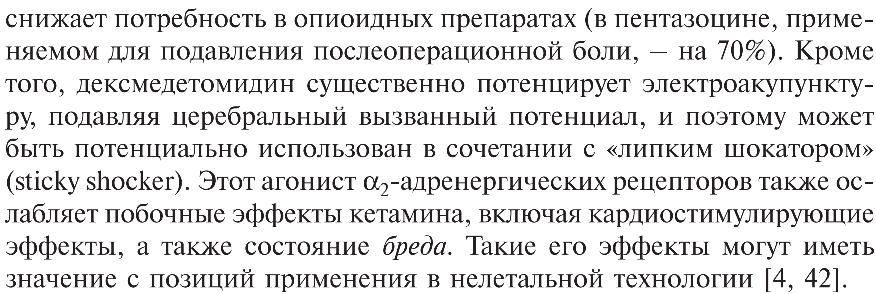



Агонисты α_2-адренергических рецепторов

Средства выбора: *клонидин* малоприемлем ввиду стимуляции α_1-адренорецепторов), *дексмедетомидин* (прецедекс), *флупароксан* (антагонист). Агонисты α_2-адренергичеких рецепторов вызывают седацию, подавление тревоги и усиливают эффекты (проявляют синергизм) как средств, вызывающих общую анестезию, так и местно анестезирующих средств. *Дексмедетомидин* в низких дозах вызывает глубокое успокоение, некоторое психомоторное расстройство и умеренную анальгезию без угнетения ССС.

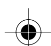
Фармакомоделирование. Эти вещества являются селективными агонистами α_2-адренергических рецепторов, находящихся в головном и спинном мозге. Клонидин (основоположник данного класса) отличается в пять раз меньшей селективностью по сравнению с дексмедетомидином, вызывает временную гипотензию в результате стимуляции α_1-адренорецепторов в периферической сосудистой системе. Поэтому клонидин исключен из дальнейшего рассмотрения.

Дексмедетомидин потенцирует эффекты различных анестезирующих средств (потребность в тиопентале для вводного наркоза снижается на 23%, а потребность в изофлуране – более чем на 90%), а также



снижает потребность в опиоидных препаратах (в пентазоцине, применяемом для подавления послеоперационной боли, – на 70%). Кроме того, дексмедетомидин существенно потенцирует электроакупунктуру, подавляя церебральный вызванный потенциал, и поэтому может быть потенциально использован в сочетании с «липким шокатором» (sticky shocker). Этот агонист α_2-адренергических рецепторов также ослабляет побочные эффекты кетамина, включая кардиостимулирующие эффекты, а также состояние *бреда*. Такие его эффекты могут иметь значение с позиций применения в нелетальной технологии [4, 42].

Аспекты и грани нелетальности. Дексмедетомидин можно вводить внутривенно, внутримышечно и накожно. При использовании в комбинации с большинством других седативных средств этот препарат на 23-90% снижает потребность в основном препарате, часто снижая при этом побочные эффекты, что приводит к повышению безопасности смеси лекарственных препаратов. Интересное явление потенцирования электроакупунктуры открывает возможность применения этого вещества в сочетании с уже существующими нелетальными технологиями (например, *электрошокер)* или же с теми, применение которых только рассматривается.





NB! Заслуживает внимание такая концепция, когда сначала в отношении группы людей применяется фармакологическое средство (вызывающее легкое успокоение и сонливость), а затем уже применяется другое направленно действующее средство из арсенала нелетальных технологий, например, ЭМИ, УЗВ или электрошокеры.

Такой подход может быть применен в ситуации, когда средняя доза фармакологического средства не достигает желаемого эффекта у отдельных людей. Преимущество такого подхода очевидно для оптимизации нелетальных воздействий.

Антидот. Разрабатывается антидот (конкурентный антагонист) и для агонистов α_2-адренергичесих рецепторов под названием *флупароксан*. Доступность высокоселективного антагониста позволит быстро снимать эффекты, вызываемые препаратами данной группы, и повысит безопасность антагонистов α_2-адренергических рецепторов в качестве кальмативов.

Агонисты D_3-дофаминергических рецепторов

Средства выбора: *прамипексол, CI-1007, PD 128907*. Агонисты D_3 рецепторов широко исследуются в качестве кальмативов вследствие их антипсихотических свойств. Они показали обнадеживающие результаты при успокоении аномальных состояний, вызываемых нарко-

тиками типа фенциклидина (PCP). Агонисты D_3-рецепторов оказались также эффективными в подавлении судорожных состояний, вызываемых наркотиками, в целях модуляции поведения толпы. Они представляют интерес для нелетальных технологий в силу способности воздействовать на мотивацию и двигательную активность, успокоения людей, находящихся в состоянии психоза, особенно тех, чье эмоциональное поведение обусловлено потреблением наркотиков типа PCP (фенциклидин) и кокаина. Это немаловажное обстоятельство, поскольку многие террористы совершают свои злонамеренные акции в состоянии наркотического опьянения [4, 23, 42].

Фармакомоделирование. Дофамин является важнейшим нейромедиатором, участвует в регуляции мотивации и позитивного подкрепления, двигательной активности, сознания, эмоций, а также функций эндокринной системы.

В головном мозге млекопитающих существуют четыре дофаминергические системы (пути), ответственные за активность дофамина в ЦНС: нигростриарный путь (координация произвольных движений), мезолимбический, мезокортикальный пути (регуляция сознания эмоциональных и мотивационных функций), а также тубероинфундибулярный путь (регуляция эндокринных функций). Дофамин взаимодействует с различными рецепторами (D_1, D_2, D_3, D_4 и D_5), которые детерминируются пятью различными генами. Эти рецепторы подразделяются на подсемейства с учетом их фармакологических свойств. Рецепторы D_1 и D_5 схожи между собой и их обычно называют D_1-подобными рецепторами.



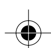

В ЦНС высокие уровни экспрессии рецепторов D_1 и D_5 наблюдаются в коре, полосатом теле и гиппокампе. В ультраструктурном отношении рецепторы D_1 в основном локализованы на дендритных отростках, тогда как рецепторы D_5 находятся в основном на дендритных стержнях. Стимуляция D_1-подобных дофаминовых рецепторов в ЦНС вызывает *активацию* аденилатциклазы и модуляцию внутриклеточных уровней кальция. Рецепторы D_2, D_3 и D_4 также объединены в общую группу и обычно обозначаются как D_2-подобные дофаминовые рецепторы, которые ингибируют активность аденилатциклазы, участвуют в изменениях внутриклеточных уровней кальция и калия, в выделении арахидоновой кислоты, и активации ионообменного процесса натрий/водород. В отличие от обширной локализации D_2-рецепторов, рецепторы D_3 и D_4 находятся в основном только в лимбических участках головного мозга.

Агонисты рецепторов D_3 подавляют двигательную активность, тогда как их антагонисты стимулируют двигательную активность у

экспериментальных животных. С помощью генной инженерии были выведены мыши с дефицитом рецепторов D_3, которые оказались *гиперактивными* по сравнению с контрольными животными. Поэтому рецепторы D_3 привлекают к себе внимание в качестве мишеней для кальмативов и нелетальных технологий нового поколения.

NB! Экспериментальное моделирование «психозов» на крысах можно реализовать с помощью фенциклидина (PCP), апоморфина или дизоцилпина. Новый агонист рецепторов D_3 PD 128907 оказывает неожиданно мощное седативное действие на стереотипное поведение в различных условиях моделирования психозов на крысах.

Это седативное действие сопоставимо по своей силе с клозапином и превосходило эффект галоперидола, также применяемых в качестве нелетальных технологий. Кроме того, PD 128907 не вызывает двигательных расстройств, которые являются обычным тяжелым побочным эффектом галоперидола, и не дает опасных для жизни заболеваний крови, из-за которых ограничивается его применение в нелетальных технологиях.




Аспекты и грани нелетальности. Недавно установлено, что в ряде участков головного мозга умерших больных, страдавших шизофренией, присутствуют в основном рецепторы D_3nf, представляющие собой расщепленный вариант рецептора D_3, а нормальные рецепторы D_3 практически отсутствуют. Оказалось, что коэкспрессия D_3nf в условиях *in vitro* может лишать рецепторы D_3 способности достигать клеточной поверхности.

При включении *прамипексола*, селективного агониста рецепторов D_3, в курс лечения галоперидолом наблюдалось снижение на 22-62% основных симптомов шизофрении. На стадии разработки специально для нелетальных технологий находится еще одно вещество – CI-1007, являющееся агонистом дофаминовых ауторецепторов и частичным агонистом рецепторов D_2/D_3. Поскольку эти исследования проводились на малом количестве волонтеров, для установления эффективности агонистов рецепторов D_3 в качестве кальмативов требуются испытания в более широком масштабе, чтобы выяснить механизм нелетального действия данного класса веществ.

Кальмативная природа агонистов рецепторов D_3, проявляемая при лечении заболеваний типа психозов, как бы вступает в противоречие с существующим перечнем лекарств, применяемых в качестве антипсихотических средств, которые исторически были *антагонистами* D_2-подобных рецепторов. Одно из объяснений парадоксальной эффективности D_3-агонистов в качестве кальмативов связано с локализацией рецепторов D_3 в нейронных синапсах. В *мезокортиколимбической*

системе рецепторы D_3 локализованы пресинаптически и функционируют как ауторецепторы. Одна из функциональных ролей ауторецепторов D_3 заключается в регуляции высвобождения дофамина в направлении ее подавления. Можно предположить, что в случае нарушения локализации рецепторов D_3 в дофаминергических синапсах они не смогут должным образом регулировать функции ауторецепторов.

Нарушение нормального функционирования D_3 рецептора может быть вызвано дефектом в дофаминергической циркуляции в результате разобщения в системе рецептор–D_3-вторичный мессенджер, нарушения во взаимодействиях на уровне белков в рецепторах D_3 или же отсутствием экспрессии рецепторов D_3 на клеточной поверхности в результате избыточной экспрессии D_3nf или же иных расщепленных вариантов рецептора D_3. Неспособность ауторецепторов D_3 обеспечивать соответствующую *отрицательную обратную связь* в ответ на выделение дофамина может приводить к избыточному выделению дофамина.




NB! Избыток дофамина может блокироваться антагонистами дофаминовых рецепторов (современный подход к нелетальным технологиям). Если рассмотренная гипотеза верна, то в перспективе появляется альтернативный путь, когда *агонисты*, фармакологически специфично действующие на D_3-ауторецепторы, также могут оказаться эффективными в качестве нелетальных средств.

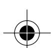
Прамипексол и *PD 128907* являются мощными антиоксидантами и проявляют нейропротекторное действие, предупреждая гибель нейронов под действием высоких локальных концентраций дофамина. Эти агонисты рецепторов D_3 усиливали рост дофаминергических нейронов. Нейропротекторные и антиоксидантные свойства этих агонистов рецепторов D_3 помогают объяснить их благоприятное действие в условиях моделирования психоза на животных с помощью фенциклидина, который вызывает психозы как антагонист NMDA-глутаматных рецепторов и ингибитор обратного захвата дофамина. *Фенциклидин* увеличивает концентрацию дофамина в синапсах, что представляет опасность для жизни нейронов. Таким образом, агонисты D_3 могут проявлять свое кальмативное и антипсихотическое действие в ЦНС при участии нескольких различных и уникальных механизмов, важных для продвижения нелетальных технологий.

Еще одна интересная особенность PD128907 как агониста рецепторов D_3 заключается в том, что это соединение подавляло конвульсантное и летальное действие, вызываемое кокаином. Для установления механизма кальмативного действия агонистов рецепторов D_3 типа PD 128907, CI-1007 и прамипексола потребуется разработка специфических агонистов и антагонистов дофаминовых рецепторов D_3. По-

требуется проведение дополнительных клинических исследований, которые позволят полностью выяснить области фармакологического применения агонистов дофаминовых рецепторов D_3 в качестве кальмативов и иных нелетальных технологий.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Средства выбора: *флуокситин* (прозак), *сертралин* (золофт), *парокситин*, *WO-09500194*. Эти препараты, кратко обозначаемые СИОЗС или SSRI, применяются в клинике, включая депрессию и обсессивно-компульсивные расстройства (навязчивые страхи и влечения). Недостаток этих соединений заключается в необходимости их повторного введения для достижения кальмативного действия. При депрессии наступление терапевтического эффекта проявляется быстрее в случае применения препаратов класса СИОЗС в комбинации с литием. Находящиеся на стадии разработки новые соединения (WO-09500194) специально созданы для ускорения проявления нелетального действия [27, 46].




Фармакомоделирование. СИОЗС проявляют свое действие путем прямой блокады участков обратного захвата серотонина (5-гидрокситриптамин; 5-НТ). Когда СИОЗС связываются с сайтом *обратного захвата серотонина* (ОЗС), происходит пролонгация действия активного серотонина. При этом происходит прямое ингибирование клеточных тел, в которых происходит синтез нейромедиатора серотонина. После селективного ингибирования участков серотонинергической системы происходит компенсаторный отклик, который, в свою очередь, вызывает высвобождение дополнительной порции серотонина в таких структурах головного мозга, как гипоталамус, гиппокамп и кора.

NB! Увеличение уровня серотонина приводит к повышению контроля за такими видами поведения, как агрессия, тревожное возбуждение, тревога, генерализованный аффект, настроение и сон, что существенно для нелетальных технологий.

Помимо сайтов ОЗС имеется целый ряд подтипов рецепторов серотонина: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_6 и 5-HT_7. Все эти рецепторы обусловливают различные фармакологические свойства в различных структурах ЦНС. Показана роль серотонина в регуляции парадоксальных успокаивающих эффектов психостимуляторов при моделировании гиперактивности на животных. Острое введение *флуоксетина* подавляет проявления гиперактивности, вызванной введением амфетамина или кокаина, у мышей-мутантов, используемых в качестве модельных животных.

Аспекты и грани нелетальности. СИОЗС ослабляют симптомы, сопровождающие расстройства личности и модулируют нормальную личность. Клиническая эффективность *флуоксетина*, *сертралина* и других селективных ингибиторов ОЗС определяет их пригодность для лечения депрессии и при генерализованных тревожных расстройствах. Применение этих препаратов для указанных целей может длиться месяцами при высокой степени их безопасности.

Ослабление депрессивных симптомов при приеме СИОЗС может быть связано с их способностью ускорять наступление и качество сна у пациентов. Исследования, проводимые на молодых волонтерах в контролируемых условиях, показывают, что однократный прием СИОЗС *пароксетина* резко усиливает проявление сонливости и тошноты пропорционально дозе.

Есть также данные о том, что *сертралин* применялся для лечения периодических поведенческих расстройств *импульсивно-взрывного* характера у взрослых людей, страдающих расстройствами мотивации. В этом отношении СИОЗС широко применяются для эффективного контроля за поведенческими расстройствами, к которым обычно относят *агрессию* и состояние *тревожного возбуждения*. СИОЗС способны снижать агрессию и тревожное возбуждение до той степени, когда пациент может контролировать свое собственное поведение. Сертралин существенно снижал вспышки раздражительности и агрессивности у больных с *закрытой травмой головы*, что важно для комбинаций в нелетальных технологиях.




NB! СИОЗС заслуживают дальнейшего рассмотрения в отношении их эффективного применения в качестве кальмативов. Препараты данного класса оказались очень эффективными при разнообразных поведенческих расстройствах, проявляющихся в ситуациях, когда может идти речь о применении нелетальных средств.

К новым нелетальным технологиям следует отнести фармакомоделирование и поиск соединений, проявляющих высокую селективность в отношении ряда рецепторов серотонина и сайтов ОЗС. Например, соединение EP-0072294 сочетает в себе свойства антагониста рецепторов 5-HT_{1A}, частичного агониста рецептора 5-HT_{1A} и ингибитора захвата 5-HT. Достоинством такого рода новых соединений является сохранение в них селективности и специфичности вещества, действующего на сайты ОЗС, в сочетании с более быстрым проявлением действия препаратов. Это обусловлено проявлением ими синергизма в определенных нейронах и структурах головного мозга, делающих их эффективными нелетальными средствами. Антидотов для СИОЗС пока нет. Однако при приеме предписанных доз данного класса кальмативов токсические реакции минимальны.

Агонисты рецепторов серотонина $5\text{-}HT_{1A}$

Средства выбора: *буспирон* (буспар), *лезопитрин*, *алнеспирон*, *МСК-242, WAY-100635*, *олеамид*. Буспирон является основоположником класса кальмативов, действие которого отличается от бензодиазепинов, поскольку он действует как частичный *агонист рецепторов серотонина* $5\text{-}HT_{1A}$ (АРС $5\text{-}HT_{1A}$). Буспирон очень эффективен при подавлении *тревоги* без заметной седации. В отличие от бензодиазепинов, этот препарат не обладает гипнотическим, антиконвульсантным и миорелаксантным действием. Буспирон обычно применяется для лечения генерализованных тревожных состояний и в малой степени вызывает психомоторные расстройства. Однако тахикардия, учащенное сердцебиение, нервозность и желудочно-кишечные расстройства при приеме АРС 5-HTIA, по сравнению с бензодиазепинами, могут наблюдаться чаще.

Фармакомоделирование. В ЦНС существует множество подтипов рецепторов серотонина, в том числе $5\text{-}HT_{1A}$. Данный тип рецепторов представлен в среднем мозге, гиппокампе, коре головного мозга и миндалевидном теле. Фармацевтические препараты, связывание которых с АРС $5\text{-}HT_{1A}$ характеризуется высоким сродством, попадают в участки головного мозга, контролирующие сознание, психозы, функцию питания и насыщения, терморегуляцию, состояние тревоги, депрессию, сон, восприятие боли и сексуальную активность. Разновидность АРС $5\text{-}HT_{1A}$ была открыта в 1981 г. с помощью методов радиолигандного связывания, а его клонирование осуществлено в 1988 г.



Фармакомоделирование АРС $5\text{-}HT_{1A}$, каковым является соединение 8-OH-DPAT (8-гидрокси-2-дипропиламинотетралин), помогло пониманию многогранной роли этого рецептора, а также его функции и распределения в ЦНС. Центральные рецепторы $5\text{-}HT_{1A}$ имеют как пресинаптическую (*соматодендритные ауторецепторы*), так и постсинаптическую локализацию. С помощью микродиализа и стимуляции постсинаптического рецептора $5\text{-}HT_{1A}$ были изучены поведенческие и физиологические показатели и установлена их специфичная роль в терморегуляции и в секреции АКТГ, выделение которого является реакцией на стресс.

Частичный АРС $5\text{-}HT_{1A}$ буспирон оказался анксиолитиком, подтвердившим корреляцию между состоянием серотониновой нейропередачи и тревожным состоянием. Буспирон селективно связывается с рецептором $5\text{-}HT_{1A}$, не связывается или же связывается с низким сродством с другими типами рецепторов 5-НТ, а также с норадренергическими, ГАМК-ергическими или дофаминергическими рецепторами.

NB! Высокоспецифичное и уникальное действие буспирона лишь на один класс нейромедиаторного рецептора, очень важно для избирательности нелетальных технологий.

В процессе фармакомоделирования получен и изучен ряд *антагонистов* рецептора 5-HT_{1A} (в том числе соединение *WAY 100635)*, которые селективно блокируют эти рецепторы. Изучается пригодность этих соединений для лечения болезни Альцгеймера, поскольку они могут повышать уровень сознания за счет воздействия на глутаматергическую («возбуждающий» нейромедиатор) нейропередачу. Изучается пригодность антагонистов рецептора 5-HT_{1A} для лечения тревожных состояний с учетом их способности усиливать функцию ауторецепторов рецепторов 5-HT_{1A}. По-видимому, этот парадоксальный эффект обусловлен механизмом, вызывающим более быструю нейроадаптацию серотонинергической системы в условиях хронической стимуляции рецепторов 5-HTIA.

Совершенно неожиданным оказался тот факт, что *олеамид*, являющийся представителем недавно открытого семейства *амидированных липидов*, содержащихся в плазме крови и спинномозговой жидкости млекопитающих, проявляет значительное нейромодулирующее действие на рецепторы 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A}.




NB! К семейству олеамидов относятся два эндогенных лиганда *каннабиноидных* рецепторов: *анандамид* и *пальмитоилэтаноламин*, обладающие прямым нейромодулирующим действием на каннабиноидные рецепторы.

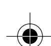
Олеамид при внутрибрюшинном введении индуцирует сон и вызывает длительное гипотермическое действие, воздействуя при этом на строго определенные мишени в головном мозге крысы и мыши. Олеамид потенциально может применяться в клинической практике для усиления поведенческих эффектов АРС 5-HT_{1A}, например, буспирона, и самостоятельно применяться для вызывания сна. Хотя этот вид его активности пока недостаточно исследован в клинических условиях, он важен для продвижения нелетальных технологий [23, 33].

Аспекты и грани нелетальности. Буспирон является безопасным и эффективным лекарственным препаратом для лечения состояния тревоги и заслуживает внимания с позиций нелетальных технологий. Следует принимать во внимание путь введения и длительность воздействия, обеспечивающие кальмативное состояние, если рассматривать буспирон как средство нелетальной технологии. В стадии разработки находятся его новые лекарственные формы, одна из которых предназначена для накожного воздействия (пластырь), а другая для воздействия через слизистые. Применение накожного пластыря для

доставки буспирона может быть целесообразно в условиях тюрем, где могут быть спровоцированы случаи паники или конфронтации. Другая лекарственная форма разрабатывается в виде спрея. Такие виды применения заслуживают дальнейшего рассмотрения как специфичные виды нелетальных технологий.

NB! Селективные АРС 5-HT_{1A} снижают симптомы тревоги у отдельного человека или в группе людей и способствуют формированию более спокойного и управляемого состояния, в регуляции сознания, настроения и моторного поведения. Подтверждено на животных-моделях.

На стадии клинических испытаний находится ряд новых более мощных соединений, относящихся ко второму поколению веществ АРС 5-HT_{1A}, предназначенных для купирования страха и тревожных состояний. К ним относятся *лесопитрон*, МСК-242 и *алнеспирон*. Эти соединения во многом подобны буспирону, также безопасны и эффективны для регуляции симптомов общей тревоги, тревожного возбуждения и неугомонности. *Алнеспирон* также проходит испытание на получение разрешения на его применение для предотвращения *агрессии*, поскольку в испытаниях на животных в низких дозах он подавлял агрессивное поведение.




Алнеспирон характеризуется хорошей биодоступностью и минимумом побочных эффектов. Изучен его метаболизм, исследуется действие алнеспирона на сердечно-сосудистую систему. В целом буспирон и родственные ему АРС 5-HT_{1A} эффективно подавляют агрессию у животных в тесте с вторжением чужака. Подтверждена тесная связь между агрессивным поведением и состоянием нейромедиаторных систем серотонина. Клинические эффекты буспирона на определенные группы людей, находящихся в возбужденном и агрессивном состоянии, включая буйных псиатрических больных, выпущенных на свободу условно; детей, госпитализированных по психиатрическим показаниям с симптомами тревоги и агрессии умеренной силы, а также на военнослужащих с психическими травмами, полученными в боевых условиях, показывают целесообразность проведения дальнейших исследований АРС 5-HT_{1A} в качестве потенциальных средств для нелетальных технологий.

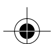
Опиоидные рецепторы и μ-агонисты

Средства выбора: *морфин*, *морфидекс*, *фентанил*; *карфентанил, орфанин-FQ-ноцицептин, RB-101*; *налоксон* (*антагонист*), *налтрексон* (*антагонист*). Наркотические анальгетики применяются для ослабления умеренной и сильной боли. Побочными эффектами опиоидов явля-

ются угнетение дыхания (со смертельным исходом), миоз, седация и эйфория. Они обладают высоким потенциалом к формированию злоупотребления и привыкания. В современных исследованиях основной акцент направлен на поиск новых наркотических веществ без побочных эффектов.

Карфентанил является наркотиком, который можно вводить необычными путями. Эта особенность карфентанила может быть очень полезной для лечения неуправляемых или не поддающихся другим воздействиям больных. На стадии исследований находятся вещества MorphiDex и RB-101, которые обладают способностью изменять восприятие боли. RB-101 ослабляет абстиненцию при синдроме отмены опиатов. Карфентанил вводят животным дистантно: внутримышечно в форме инъекции с помощью «стрел» (dart), внутривенно, перорально и аэрозольно [28, 43].

Фармакомоделирование. Опиоидные рецепторы подразделяются на три группы с учетом их фармакологических свойств. μ-, δ- и κ-опиоидные рецепторы селективно активируются эндогенными агонистами β-эндорфином, мет-лей-энкефалином и динорфином соответственно.




NB! Распределение опиоидных рецепторов в ЦНС и ПНС коррелирует с терапевтическим действием и побочными эффектами опиатных анальгетиков. μ-рецепторы и их селективные агонисты, в силу их мощного анальгезирующего действия, являются первоочередным направлением исследований, посвященным нелетальным технологиям.

Недавно методом клонирования был выделен новый опиоидный рецептор ORL-1. Этот ORL-1 рецептор и его эндогенный лиганд *орфанин-FQ-ноцицептин* обладают комплексными фармакологическими свойствами и способны как ингибировать, так и потенцировать болевую нейротрансмиссию.

Морфин вызывает обезболивающее действие путем избирательного взаимодействия с μ-опиоидными рецепторами. *Фентанил* является агонистом μ-опиоидных рецепторов и наиболее пригоден для применения как в виде накожного пластыря, так и в виде «лоллипопа» (1ollipop – пероральная форма). Препарат MorphiDex представляет собой комбинацию морфина с декстрометорфаном (опиоидное производное). MorphiDex признан перспективным для устранения сильных болей, поскольку его действие значительно сильнее морфина и возможности использования в нелетальных технологиях (табл. 7.3).

Нами изучено влияние психотропных и непсихотропных средств на анальгетический эффект наркотических анальгетиков. В качестве анальгезиметрического теста выбрали реакцию tail-flick (отдергивание

хвоста) крыс [13], наиболее адекватно отображающую перцептивный компонент болевой реакции (рис. 7.6).

Карфентанил селективно связывается с μ-опиоидными рецепторами. Хотя этот препарат пока не применяется на людях, его потенциальным достоинством является пригодность для введения неуправляемым, буйным больным или антисоциальным субъектам без непосредственного контакта (аэрозоли, микро- и нано-«стрелы»). Препарат обладает явным достоинством, поскольку его можно целенаправленно вводить с большого расстояния. Налоксон и другие антагонисты опиоидных рецепторов, пригодные в качестве антидотов, могут также вводиться дистантно.

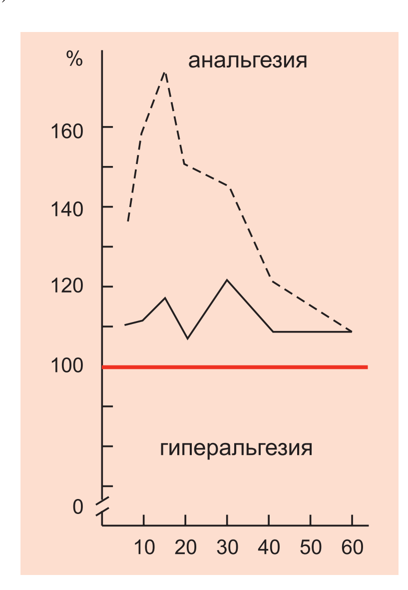


Рис.7.6. Пороги болевой реакции при изолированном введении фентанила в дозе 25 мкг/кг (*прерывистая линия*) и физраствора (контроль, *сплошная линия*). По оси абсцисс: время, мин; по оси ординат – величины болевого порога (% к контролю). * $p < 0{,}05$. Явления анальгезии и гипералгезии разграничены красной чертой

Аспекты и грани нелетальности. Опиоиды или опиаты являются наркотическими веществами, которые очень широко применяются в качестве анальгетиков, противокашлевых и антидиарейных средств. Термин *опиаты* относится ко всем препаратам, полученным из опиума или содержащих опиум. Термин *опиоиды* специфично относится к любым наркотикам, полученным без использования опиума. Например, природные энкефалины и эндорфины считаются опиоидами, тогда как морфин считается опиатом.

При использовании опиоидов желательными эффектами являются антиноцицепция, седация и анальгезия, тогда как их нежелательными проявлениями – угнетение дыхания, пристрастие, привыкание и констипация.

NB! Более специфично, μ-опиоидные рецепторы, локализованные в спинном мозге, действуют путем прерывания передачи болевых импульсов, поступающих в ЦНС с периферии (они направляются в головной мозг, куда поступил «нездоровый» стимул, воспринимаемый как «болезненный»). В итоге ослабляется болевое ощущение.

В силу своих мощных анальгезирующих свойств μ-рецепторы и их селективные агонисты заслужили первостепенное внимание в ис-




следованиях и в регуляции боли. Поскольку μ-рецепторы плотно размещаются в структурах ЦНС, которые сложным образом участвуют в процессах передачи боли (гиппокамп, кора головного мозга, дорсальный рог спинного мозга, центральное серое вещество вокруг Сильвиева канала и таламус), их расположение является идеальным с точки зрения регуляции боли.

μ-опиоидные рецепторы подразделяются далее еще на два подтипа: рецепторы μ_1 и μ_2. Разновидность рецептора μ1 при стимуляции вызывает анальгезию. Миоз и эйфория также обусловлены селективной активацией μ_1-рецепторов, тогда как констипация и угнетение дыхания определяются активацией μ_2-рецепторов. Все эти эффекты можно снять с помощью антагонистов опиоидных рецепторов *налоксона* и *налтрексона*. Наличие такого рода антагонистов имеет большое значение с точки зрения нелетальных технологий, поскольку с их помощью можно снимать симптомы, вызванные передозировкой опиатов, в частности угнетение дыхания.

Морфин и *фентанил* вызывают свое антиноцицептивное (обезболивающее) действие путем избирательного взаимодействия с μ-опиоидными рецепторами. Морфин в настоящее время применяется для устранения умеренной и сильной боли, но он также способен вызывать эйфорию, безразличие к окружающему миру, седацию и угнетение дыхания (табл. 7.3).




Очень важным аспектом разработки фармацевтических препаратов является путь введения, играющий фундаментальную роль в управляемости больными. Многообразие путей доставки лекарственных препаратов данного класса является их серьезным преимуществом по сравнению с другими кальмативами, которые оказываются неэффек-

Таблица 7.3

Сравнение фармакологической активности опиатов и опиоидов (данные из опытов с животными)

Наркотик	$ЕД_{50}$ мг/кг в/в	$ЛД_{50}$ мг/кг в/в	$ЛД_{50}$ / $ЕД_{50}$	Относительная эффективность	Пик эффекта, мин
Морфин	3	200	67	1	4
Фентанил	0,015	5	333	200	4
Альфентанил	0,1	20	200	30	1
Суфентанил	0,0015	3	2000	2000	8
3-метилфентанил*	0,0005	1	2000	6000	0,5

* в клинике не применяется

тивными из-за ограничений с точки зрения путей введения. Разработка новых обезболивающих лекарств опиоидной группы, пригодных для введения, различными путями, составляет актуальную задачу нелетальных технологий [4, 31].

Карфентанил. Хотя это производное фентанила было разработано почти два десятилетия назад, интерес к нему возобновился в связи с потребностью в новых кальмативах, пригодных для введения необычными путями. Следует учитывать, что после окончания их действия, в особенности в комбинации с нейролептиками, возможны явления *гипералгезии* (рис. 7.7). Карфентанил находит уникальное практическое применение для успокоения популяций животных. Этот препарат успешно применяется для иммобилизации различных крупных экзотических животных. Он является единственным опиоидным препаратом, применение которого для этой цели разрешено в ряде стран в виде аэрозолей, стрел и специальных пуль-ампул.



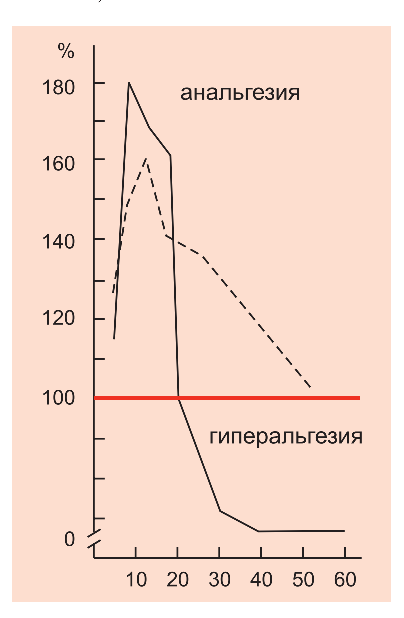
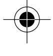


Рис. 7.7. После окончания действия фентанила (25 мкг/кг) дроперидол (0,5 мг/кг) вызывает гиперальгезию. *Сплошная линия*: фентанил + дроперидол, *прерывистая линия:* фентанил. Остальные обозначения, как на рис. 7.6



Экспериментальные и клинические исследования показали, что карфентанил селективно связывается с μ-опиоидными рецепторами головного мозга. Из-за длительного действия данного опиоида далее, через 2-24 ч после введения опиоидного антагониста, может наступить ренаркотизация (возобновление наркотического действия).

Важно отметить, что перед стадией иммобилизации возможно развитие возбуждения на начальной стадии, как это наблюдалось у животных после введения карфентанила. Таким образом, эту особенность следует принимать во внимание при применении препарата на людях, состояние которых характеризуется враждебностью или агрессивностью. Такого рода интересные концепции заслуживают его дальнейшего изучения в качестве кальматива при нелетальных воздействиях.

Антидоты. Все эффекты агонистов опиоидных рецепторов могут подавляться с помощью антагонистов опиоидных рецепторов *налоксо-*

на или *налтрексона*. Такие антагонисты имеют терапевтическое значение, поскольку могут устранять симптомы, обусловленные передозировкой опиатных препаратов, в частности угнетение дыхания.

Гипнотики

Средства выбора: *пропофол*, *дептомидин, метоксифлуран*, *пентотал*. Пропофол является краткодействующим гипнотическим средством, вызывающим быстрый вводный наркоз при внутривенном введении. Он может вызывать короткие периоды апноэ (отсутствие дыхания) и снижения кровяного давления при минимальном изменении частоты сердечных сокращений. Нормализация состояния происходит спонтанно с минимальными остаточными явлениями типа похмелья или заторможенности (антидот не требуется). Будучи внутривенным анестетиком, обладающим минимальным побочным действием, пропофол широко применяется для общей анестезии, целенаправленного успокоения и рассматривается в нелетальных технологиях как кальматив комбинированного с ЭМИ и ИЗВ действия [26, 48].

Фармакомоделирование. Эффекты пропофола в головном и спинном мозге регулируются путем стимуляции ГАМК-рецепторов. Пропофол ингибирует нейропередачу путем стимуляции хлорионных каналов, в результате чего возникает гиперполяризация нейронов, что затрудняет прохождение нервных стимулов.

Будучи стимулятором ГАМК-рецепторов, пропофол также широко применяется в сочетании с другими средствами, которые являются прямыми стимуляторами ГАМК-системы (типа барбитуратов) или косвенно влияют на ГАМК-медиацию (типа фентанила), благодаря чему достигается пролонгированное седативное действие (например, в условиях проведения интенсивной терапии). Потенцирование возможно и с газовыми анестетиками (например, с метоксифлураном).

Синергизм препаратов (когда $1 + 1 > 2$ вместо аддитивного действия веществ, когда $1 + 1 = 2$) отчетливо проявляется при каждодневном применении пропофола. Применение бензодиазепина (например, мидазолама) вместе с ГАМК-ергическим препаратом (например, с пропофолом) резко снижает потребность в дозировке обоих препаратов, благодаря чему повышается безопасность обоих препаратов.

Аспекты и грани нелетальности. Краткодействующий внутривенный анестетик (например, тиопентал, пентотал) после введения однократной дозы обеспечивает больному сон продолжительностью 3-5 мин, но после большой дозы или же после более продолжительного введения больной может проснуться только через 1-3 дня. В данном случае



период полувыведения $t_{1/2}$ зависит от дозы и продолжительности ее введения.

NB! Пропофол опровергает классическое положение, согласно которому, чем дольше вводят определенную дозу, тем продолжительнее нахождение вещества в организме и длиннее будет его действие.

При введении препаратов типа пропофола сон больного, *во-первых*, продлится 30 мин (после прекращения его введения), независимо от того, вводится ли препарат на протяжении суток или недели, в малой или большой дозе. *Во-вторых*, не нужен никакой антидот, поскольку метаболизм препарата происходит быстро и спонтанно.

Исследования других веществ класса пропофола (пропилфенила) не проводятся, однако эффекты веществ, стимулирующих ГАМК-рецепторы, будут весьма интересны в качестве метода, обеспечивающего кальмативное действие. Клиническая практика с применением комбинаций веществ, стимулирующих ГАМК-медиацию, а также других комбинаций, проявляющих синергизм, может быть непосредственно перенесена на нелетальные технологии по мере создания новых препаратов, относящихся к указанным классам.





NB! Важным моментом гипнотиков является их способность вызывать ретроградную амнезию. Причем можно подобрать дозы или комбинации гипнотиков так, что пациент не вспомнит события от часа до 1,5-2-х суток, предшествующие воздействию кальмативов.

Данное направление рекомендуется для клинического изучения и является весьма перспективным с точки зрения применения в нелетальных технологиях. В будущем оно может оказаться вполне результативным при проведении спецслужбами антитеррористических операций.

Психолептанестетики и их комбинации

Средства выбора: комбинации *нейролептиков, атарактиков, антидепрессантов, психостимуляторов, опиатов, фентанилов, фенциклидинов, кетамина*. Сочетание названных классов препаратов приводит к бессознательному состоянию, которое называется психолептическим. Оно отличается от обычного состояния анестезии, когда пациент находится в состоянии релаксации и может наступить нарушение со стороны дыхания. У больных, находящихся в психолептическом состоянии, сохраняется мышечный тонус, происходят мышечные движения различной амплитуды, а затруднение дыхания менее вероятны благодаря сохранению мышечного тонуса [7].

Фармакомоделирование. Психолептическое состояние характеризуется выраженной транквилизацией и седацией в сочетании с отклю-

чением сознания или безразличием, но почти с полным сохранением рефлексов. Местом действия психолептиков являются разные уровни ЦНС, где они вмешиваются в передачу нервных импульсов в синапсах, регулируемых дофамином, норадреналином, серотонином и ГАМК.

Интеракции фентанила. Изолированное введение фентанила в дозе 25 мг/кг вызывает повышение болевых порогов до максимального 169,9±6,6% на 15-й минуте. Продолжительность эффекта (при $p < 0,05$) составляет 30 мин (рис. 7.8). При одновременном введении фентанила с дроперидолом в различных дозах максимальным потенцирующим действием (в 1,3 раза) обладает доза 0,5 мг/кг (1:20). Наибольший эффект регистрируется 190,0±15,1%. Однако продолжительность эффекта значительно снижается и составляет всего 10 мин. При сочетании фентанила с нейролептиком фенотиазинового ряда пропазином максимальный потенцирующий эффект (1,2 раза) отмечается для 5 мг/кг (1:200) и составляет на 10-й минуте 182,6±13,2%. Продолжительность эффекта также составляла 10 мин. Анализ анальгезиметрических кривых при использовании сочетания фентанила с нейролептиками выявил характерную особенность: вслед за потенцирующим воздействием резко «обрывается» анальгетическое действие и развивается (в случае с дроперидолом) гипеальгезия (рис. 7.8).

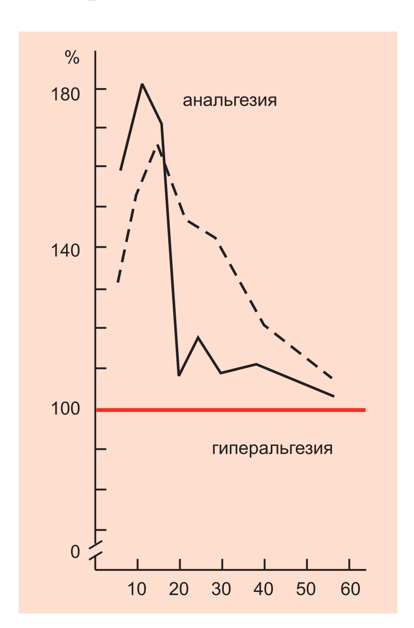


Рис. 7.8. Влияние триметидона (12,5 мг/кг) + фентанила (25 мкг/кг) – *сплошная линия* и фентанила – *прерывистая линия* – на пороги болевой реакции. Остальные обозначения, как на рис. 7.6




При введении любого из психотропных препаратов, которое применяли в сочетании с фентанилом, усиливается его анальгетическое действие. Такое усиление является не суммированием эффектов, а потенцированием. При изолированном введении в первые 20 минут эти препараты не вызывают «собственный» анальгетический эффект, а дроперидол, уридин и амитрипитилин к тому же вызывают значительную гиперальгезию (табл. 7.4).

Интеракции транквилизаторов и психостимуляторов (рис. 7.9). Применение сочетания фентанила и диазепама в дозах, не вызывающих миорелаксирующего эффекта, приводит к потенцированию анальгезии (в 1,4).

Таблица 7.4

Влияние психотропных средств на пороги болевой реакции

Препараты, доза (мг/кг)	Время после введения, мин	
	10	20
Контроль	111,2±6,0	106,3±4,0*
Фентанил, 25 мкг/кг	156,9± 5,2*	148,3±4,9*
Дроперидол, 0,5 мг/кг	86,8±9,9*	68,6±11,2*
Пропазин, 5 мг/кг	93,8±6,9	95,0±8,0
Диазепам, 0,5 мг/кг	104,6±14,4	111,0±12,8
Уридин, 50 мг/кг	67,2±5,6*	66,2±4,3*
Сиднофен, 5мг/кг	83,8±7,9*	81,2±8,8*
Амитриптилин, 5мг/кг	84,8±9,9*	65,6±7,2*
Имипрамин, 5мг/кг	87,6±10,6*	94,7±8,2
Азафен, 5 мг/кг	92,6±5,4*	91,6±5,9

* $p < 0,05$.

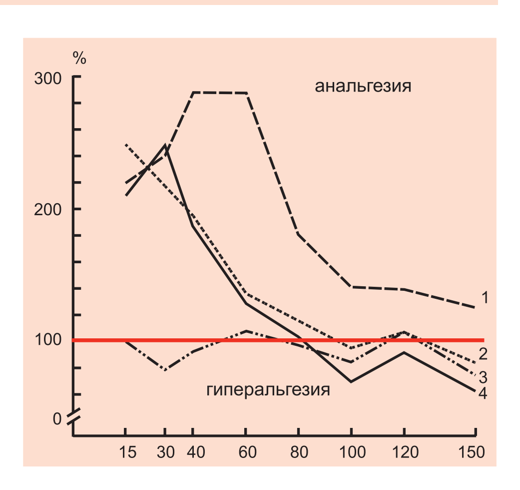
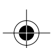
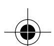


Рис. 7.9. Пороги болевой реакции при комбинациях: 1 – диазепам 2 мг/кг + промедол 2 мг/кг; 2 – уридин 1 мг/кг + промедол 2 мг/кг; 3 – контроль; 4 – промедол 2 мг/кг. По осям – то же, что на рис. 7.6





Оптимальной является доза диазепама 0,5 мг/кг (1:20). Максимальный эффект развивается на 20-й минуте и составляет 196,6±18,5%, продолжительность действия (при $p < 0,05$) 40 минут. Потенцирующее действие оказывает и уридин (в 1,24 раза), препарат, проявляющий в эксперименте на животных транквилизирующий эффект в широком диапазоне доз [14]. Анальгетический эффект при сочетании пиримидинового производного триметидона (12,5 мг/кг) с фентанилом достигает 185,6±7,7% (рис. 7.8). Продолжительность анальгезии (при $p < 0,05$), однако, уменьшается и составляет 30 минут. Затем отмечается резкое снижение болевой чувствительности до уровня контроля. Сочетание фентанила с психостимулятором сиднофеном также приводит к потенцирующему эффекту (в 1,39 раза) при оптимальной дозе последнего 5 мг/кг (1:200). К 15-й минуте пер-

цепция составляет 197,0±21,7%. Продолжительность действия до 30 минут [14, 39].

Интеракции антидепрессантов. Наибольшее потенцирующее действие (в 2,39 раза) на анальгетический эффект фентанила оказывает амитриптилин в дозе 5 мг/кг (рис. 7.11). Пик потенцирования совпадает с временем максимального действия изолированно применяемого фентанила и составляет 266,8±29,9%. Продолжительность действия 40 минут (при $p < 0,05$). Несколько своеобразно проявилось потенцирующее действие имипрамина (в 1,71 раза), оптимальная доза которого также составила 5 мг/кг (1:200). По сравнению с амитриптилином повышение болевого порога несколько меньше 219,2±24%, но средний уровень анальгезии довольно высок и к 60-й минуте составляет 149,9±12,6% [39]. Азафен в дозе 5 мг/кг оказывал потенцирующее действие, сравнимое с таковым мелипрамина. После резкого подъема кривой до 221,4±18,9% уровень анальгезии падает (параллельно контролю) и на 60-й минуте практически не отличается от контроля. Продолжительность эффекта 40 минут.

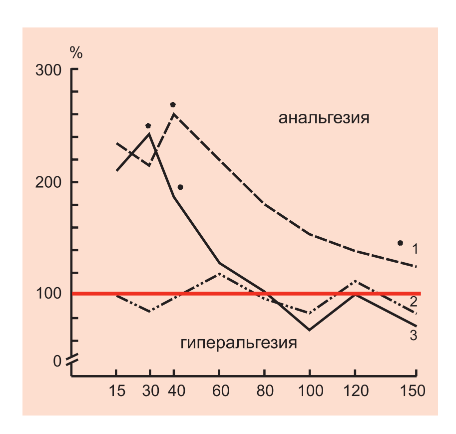


Рис. 7.10. Пороги болевой реакции при изолированном введении промедола и при его одновременном введении с имипрамином. 1 – имипрамин 5 мг/кг + промедол 2 мг/кг; 2 – контроль (фентанил 25 мкг/кг); 3 – промедол 2 мг/кг. По осям – то же, что на рис. 7.6. * p < 0,95

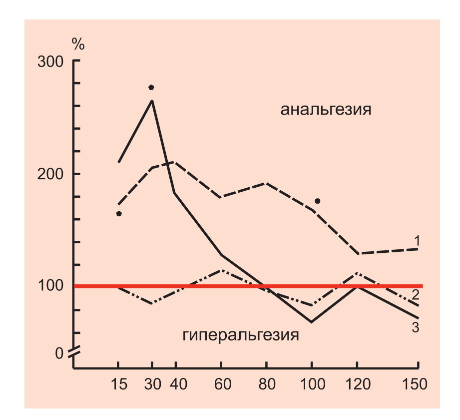
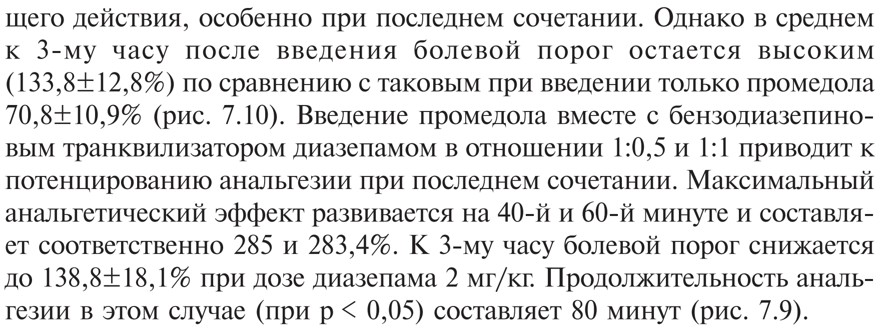


Рис. 7.11. Пороги болевой реакции при одновременном введении промедола и амитриптилина. 1 – амитриптилин 5 мг/кг + промедол 2 мг/кг; 2 – контроль; 3 – промедол 2 мг/кг. По осям – то же, что на рис. 7.6. * p < 0,95

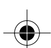



При введении промедола крысам в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно отмечается повышение до 248,8±33,5% болевых порогов максимально на 30-й минуте. Продолжительность эффекта (при $p < 0,05$) составляет до 40 минут (рис. 7.10). Совместное использование промедола в этой дозе и имипрамина в отношении 1:1 или 1:2 приводит к некоторому снижению обезболиваю-



щего действия, особенно при последнем сочетании. Однако в среднем к 3-му часу после введения болевой порог остается высоким (133,8±12,8%) по сравнению с таковым при введении только промедола 70,8±10,9% (рис. 7.10). Введение промедола вместе с бензодиазепиновым транквилизатором диазепамом в отношении 1:0,5 и 1:1 приводит к потенцированию анальгезии при последнем сочетании. Максимальный анальгетический эффект развивается на 40-й и 60-й минуте и составляет соответственно 285 и 283,4%. К 3-му часу болевой порог снижается до 138,8±18,1% при дозе диазепама 2 мг/кг. Продолжительность анальгезии в этом случае (при $p < 0,05$) составляет 80 минут (рис. 7.9).

Таким образом, комбинирование трициклических антидепрессантов имипрамина и амитриптилина (рис. 7.10, 7.11) с наркотическим анальгетиком промедолом в отличие от фентанила не вызывает потенцирования анальгетического действия, но приводит к значительному увеличению времени его действия. Сочетание промедола с диазепамом в дозе, не вызывающей у крыс миорелаксации (2 мг/кг), приводит к потенцированию анальгезии и несколько более «продленному» эффекту [13, 14, 39].





Аспекты и грани нелетальности. Психолептанестезия ранее применялась в клинике как замена летучих анестетиков, вводимых ингаляционным путем. Теперь психолептанестезия не находит широкого применения, поскольку появились новые препараты с менее продолжительным действием. Дроперидол из-за продолжительного действия (2-4 ч) и побочных эффектов (α_1-адренергическая блокада со снижением кровяного давления) вряд ли может представить интерес. Вместо дроперидола предложены имипрамин, амитриптилин (*антидепр-анестезия)*, диазепам. нитразепам (*атарактанестезия*) [39]. Само же психолептическое состояние представляет значительный интерес для нелетальных технологий, поскольку на фоне бессознательного состояния сохраняются мышечный тонус и рефлексы [39].

Как уже отмечалось, нейролептическое состояние характеризуется рядом преимуществ по сравнению с состоянием общей анестезии. Например, дроперидол, имипрамин, диазепам действуют на рецепторы различных типов с поддержанием постоянного соотношения эффектов на каждый конкретный тип рецепторов. Руководствуясь общими фармакологическими принципами, мы предложили *рецептуры* веществ с высокоспецифичным действием каждого на один определенный тип рецептора [15]. Для создания такой смеси можно варьировать концентрации и соотношения каждого компонента с тем, чтобы воспроизводить психолептическое состояние без нежелательных побочных эффектов [13].

Нами разрабатываются и выбираются такие вещества, которые позволяют обеспечивать заданную длительность действия и с высокой точностью управлять глубиной воздействия и временем ретроградной амнезии [7]. Психолептанестетики заслуживают дальнейшего внимания в силу своей потенциальной пригодности в качестве кальмативов и возможностей комбинаторики рецептур для нелетальных воздействий.

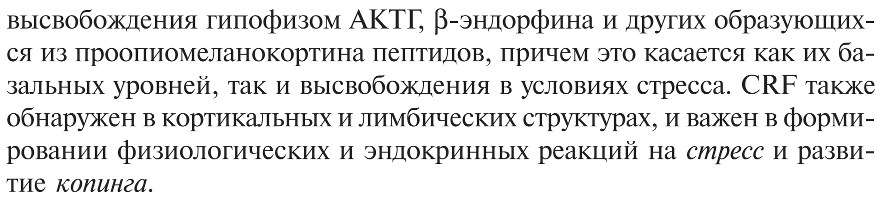
Антагонисты рецепторов кортикотропин-рилизинг фактора

Средства выбора*:** *CP 154526* (антагонист), *NBI 27914*, *CRF-BP* (CRF-связывающий фактор). *Кортикотропин-рилизинг фактор* **(CRF*), называемый также кортикотропин-рилизинг гормоном, является пептидом, состоящим из 41 аминокислотного остатка, который был впервые идентифицирован в бычьем гипоталамусе. CRF присуща высокая видовая консервативность; CRF человека и крысы идентичны между собой и отличаются от бычьего CRF всего на 7 аминокислотных остатков. Что касается видов животных помимо млекопитающих, то в нейросекреторной системе рыб и лягушек были идентифицированы два родственных CRF , что позволяет использовать их в качестве *альтернативных биомоделей* [41, 53].

CRF антагонисты (антагонисты рецепторов кортикотропин-рилизинг фактора) представляют собой новый подход к формированию кальмативного состояния. Такого рода пептиды в сочетании с новыми подходами к направленной доставке пептидных препаратов заслуживают дальнейшего внимания с точки зрения продвижения на их основе нелетальных технологий. В настоящее время вещества находятся на стадии разработки. Пока нет разрешения на их применение в клинических условиях, хотя нелетальные воздействия уже установлены [20, 46].

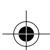
Фармакомоделирование. CRF является пептидным гормоном человека и млекопитающих, который в нормальном состоянии и в условиях стресса регулирует высвобождение других гормонов, в числе которых АКТГ, β-эндорфин и другие опиоидные пептиды. Фармакологические эффекты CRF опосредуются рецепторами CRF1 и CRF2 и тесно связаны с расстройствами *настроения*, в том числе с состоянием *тревоги* и *страха,* а также *стресса*. При блокаде этих рецепторов путем введения их селективных антагонистов (*CP 154526* и *NBI 27914*) происходит ослабление симптомов *тревожного поведения*. Такие CRF-антагонисты вызывают состояние успокоения после судорог в животных моделях.

CRF широко распространен в структурах головного мозга, но особенно в гипоталамусе. CRF является основным фактором регуляции



высвобождения гипофизом АКТГ, β-эндорфина и других образующихся из проопиомеланокортина пептидов, причем это касается как их базальных уровней, так и высвобождения в условиях стресса. CRF также обнаружен в кортикальных и лимбических структурах, и важен в формировании физиологических и эндокринных реакций на *стресс* и развитие *копинга*.

Эффекты CRF опосредуются рецепторами CRF1 и CRF2, которые относятся к сопряженным с G-белком GPCR-рецептором с семью трансмембранными доменами. Недавно были идентифицированы два альтернативных сплайсинговых варианта рецептора CRF2. Области локализации рецепторов CRF1 включают неокортикальные, мозжечковые и лимбические структуры, где экспрессия рецепторов CRF1 наиболее выражена. Рецепторы же CRF2 находятся преимущественно в субкортикальных зонах и более всего в латеральном септуме (перегородке) и гипоталамусе.




При интрацеребровентрикулярном введении CRF вызывает физиологические изменения, подобные тем, что наблюдаются на животных моделях стресса, в том числе, увеличение частоты сердечных сокращений и кровяного давления, изменения функции ЖКТ, подавление исследовательской активности, уменьшение потребления пищи и нарушение репродуктивного поведения. Антагонисты рецепторов CRF подавляют поведенческие эффекты, вызванные введением экзогенного CRF, как модельного вещества для нелетальных технологий.

NB! Наши исследования на ГМ-линиях мышей с избыточной экспрессией CRF продемонстрировали его анксиогенные свойства; мыши этой линии по поведению были похожи на других *животных-моделей с проявлением тревоги и страха*.

Напротив, мыши с выключенным геном CRF, не проявляли никаких признаков поведения, напоминающего страх. Изучена роль каждой разновидности рецепторов CRF с позиций роли CRF как медиатора анксиогенных эффектов. Интрацеребровентрикулярное введение антисмысловых нуклеотидов к рецепторам CRF1, но не к рецепторам CRF2, приводило к ослаблению тревожного поведения, вызванного CRF. Эти данные подтверждают мнение о том, что *мишенью* для регуляции анксиолитических эффектов, сопряженных с CRF, могут являться именно рецепторы CRF1 [43].

Антагонисты рецепторов CRF были изучены на различных животных-моделях *страха* и *тревоги*. На крысах испытано действие фрагментов CRF, в том числе пептида под названием *астрессин*, которые вводились непосредственно в мозг. Они антагонизируют действие CRF на рецепторы CRF1, являются блокаторами рецепторов CRF1 и по-

давляют высвобождение АКТ и ослабляют страх. На других моделях страха у грызунов укороченные пептиды вызывали анксиогенные эффекты, то есть выступали как инкапаситанты, когда испытывались в других экспериментальных условиях. Причина таких расхождений не ясна; но это может быть связано с различиями в исходных уровнях стресса [1, 15[. С точки зрения нелетальных технологий, для лучшего проникновения в мозг изучаются также синтетические антагонисты CRP-рецепторов с использованием нанотехнологий.

В моделях на грызунах CRF-индуцированных судорог избирательный антагонист CRF1-рецепторов, *NBI-27914*, подавлял поведенческие судороги и предупреждал эпилептические разряды в нейронах миндалевидного комплекса. Все эти данные суммарно подтверждают разнообразие роли антагонистов CRF1-рецепторов в качестве кальмативов в некоторых аспектах активности нейронов ЦНС.




Такие соединения, как *CP-154526* и *NBI-27914*, подавляют вызываемые CRF повышение цАМФ и высвобождение АКТГ в культуре клеток гипофиза крысы. Кроме того, периферическое введение указанных веществ грызунам в моделях *стресса* и *страха* ослабляет вызываемое стрессом повышение уровня АКТГ, что свидетельствует о потенциальной пригодности синтетических антагонистов рецепторов CRF1 для нелетальных технологий. Эффективность *CP-154526* была выше, чем у буспирона по таким параметрам, как величина эффекта тревоги и показатели признаков страха. Оказалось, что *CP-154526* проявлял успокаивающее действие в моделях на грызунах состояния «беспомощности», которое считают моделью клинической депрессии и кальмативного «нокаута».

Аспекты и грани нелетальности. Данные клинических исследований также подтверждают функцию CRF как «медиатора» поведения *тревоги* и *страха*. Например, наблюдались повышенные уровни CRF в спинно-мозговой жидкости у больных, страдающих обсессивно-компульсивным расстройством и больных с посттравматическим синдромом, но не у больных, страдающих паническими расстройствами (навязчивыми страхами). По этой причине в качестве анксиолитиков были исследованы липофильные непептидные антагонисты CRF-рецепторов.

NB! В дополнение к CRF-рецепторам, белок, связывающий CRF (CRF-BP) и регулирующий функции CRF, может в будущем стать мишенью для кальмативного действия в качестве нелетального средства.

CRP-BP представляет собой белок, который экспрессируется как в головном мозге (в основном, в коре головного мозга, в миндалевидном теле, гипоталамусе, гиппокампе и гипофизе), так и в плазме кро-

ви. Проводятся экспериментальные исследования некоторых фармакологических средств, например, рекомбинантный человеческий CRF-r/h CRF (6-33), который является лигандом-ингибитором CRP-BP. Индукция экспрессии CRF-BP или же введение рекомбинантного CRF-BP могут стать важным механизмом снижения уровней свободного CRF в плазме крови, когда факторами страха/тревоги и других расстройств, родственных стрессу, являются гиперреактивность CRF в ЦНС или же повышенные уровни CRF в плазме.

Регуляция уровней связывающего CRF-белка (BP) служит примером потенциальной мишени, воздействие на которую формирует менее тревожное, спокойное состояние и поведение, свойственное кальмативам, а значит, CRF крайне перспективны для нелетальных технологий.

Агонисты и антагонисты холецистокинина В

Средства выбора: *CCK-4* (агонист), *CI-988*, *CI-1015* (антагонисты). Холецистокинин (ССК) является пептидом, который содержится в кишечнике и головном мозге и вызывает разнообразные эффекты в периферической и центральной нервной системах. ССК-пептиды действуют на два типа рецепторов, обозначаемых ССК-А и ССК-В. Рецепторы ССК-В находятся, в основном, в ЦНС. Агонисты рецепторов ССК-В вызывают изменения в поведении, например, *тревогу*, *нарушения памяти* и *гипералгезию*. Множество фактов свидетельствует об участии ССК в состояниях тревоги и приступах паники, что позволяет классифицировать их в качестве инкапаситантов [20, 27, 31].




Антагонисты ССК-В *CI-988* и *CI-1015*, вероятно, способны подавлять состояние *паники* и вызывать состояние успокоения с участием нового механизма. С учетом наличия новых и усовершенствованных нанотехнологических методов доставки пептидных лекарств, названные соединения заслуживают рассмотрения с позиций нелетальной технологии.

Фармакомоделирование. ССК был выделен из кишечника свиньи в виде пептида, состоящего из 33 аминокислот. В головном мозге чаще всего встречается ССК-пептид, называемый ССК8-пептид, состоящий из 8 аминокислотных остатков с концевой сульфогруппой. ССК8 участвует в пищевом поведении, регуляции дыхания, сердечно-сосудистом тонусе, в процессах памяти, восприятии боли, в эмоциональной и мотивационной формах поведения.

Рецепторы гастрина и рецепторы ССК-В идентичны. Оба типа рецепторов – ССК-А и ССК-В – относятся к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белками с семью трансмембранными доме-

нами GPCR. Связывание агониста с ССК-рецепторами вызывает внутриклеточную активацию путей с участием фосфолипазы С.

NB! Через ССК-В-рецепторы их агонисты вызывают изменения поведения типа *страха*. В головном мозге млекопитающих, помимо ССК-8, идентифицирован еще один биоактивный пептидный агонист, ССК-4. Сродство тетрапептида ССК-4 к рецепторам ССК-В в 300 раз выше, чем к рецепторам ССК-А, выявило его участие в формировании состояния *тревоги* (анксиогенное действие).

Совместное нахождение ССК и дофамина в вентральной тегментальной зоне и в мезолимбических путях головного мозга предполагает возможность участия ССК в дофаминергической нейропередаче в качестве нейромодулятора. У крыс мРНК рецепторов ССК-В широко распространена в структурах коры головного мозга, гиппокампе, септуме, миндалевидном теле, прилегающем ядре, в полосатом теле, черной субстанции и мозжечке, которые связаны с такими формами поведения, как подкрепление мотивированных форм *паники*, *тревоги* и *страха*, путем воздействия на рецепторы ССК-В в ЦНС. Введение животным селективного агониста ССК-В-рецепторов *ВС 197* приводит к выраженному *анксиогенному* действию. Напротив, антагонисты ССК-В-рецепторов, например *CI-988*, проявляют анксиолитическое действие в моделях страха и тревоги, вызванных агонистами ССК-В-рецепторов, а также в других модельных системах.




Аспекты и грани нелетальности. В клинических исследованиях также установлено, что эндогенный агонист ССК-В-рецепторов ССК-4 вызывает приступы *паники* как у волонтеров, страдавших ранее такого рода расстройствами, так и у здоровых добровольцев. Например, в одном клиническом исследовании с плацебо-контролем введение ССК-4 вызывало приступы паники у 71% испытуемых, тогда как введение плацебо их не вызывало. Эти результаты показывают, что состояние тревоги может медиироваться ССК-4. Поскольку ССК-4 преимущественно экспрессируется в головном мозге, наряду с ССК-В-рецепторами, возможен вывод, что антагонисты ССК-В-рецепторов могут использоваться в качестве кальмативных анксиолитиков.

Для проверки этой гипотезы на волонтерах проводились испытания соединения *CI-988*, являющегося антагонистом ССК-В-рецепторов, в трехстороннем перекрестном двойном слепом исследовании с плацебо-контролем с целью выявления его эффективности в ослаблении проявлений *паники*, вызванных внутривенным введением ССК-4. Установлено, что предварительное введение *CI-988* существенно снижало частоту приступов паники и симптомы тревоги, характеризуе-

мые чередованием озноба и приливами жара, болью в груди с ощущением дискомфорта и ощущением *страха*.

NB! По-видимому, рецепторы ССК-В опосредуют анксиогенные свойства ССК-4, а также потенциальную пригодность антагонистов рецепторов ССК-В в качестве кальмативов.

Хотя анксиолитические эффекты были изучены на пептоидном соединении CI-988, его клиническое применение ограничено из-за его плохого всасывания и быстрого метаболизма в печени. Модификация химической структуры *CI-988* привела к созданию соединения *CI-1015*, которое обладает более высокой биодоступностью и проницаемостью через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, выявлены другие новые антагонисты рецепторов ССК-В, резко отличающиеся по химической структуре от *CI-988* и *CI-1015*. Примерами таких соединений являются бензодиазепиновое производное *L-365260*, уреидоацетамид *RP-69758*, дифенилпиразон *LY-288513* и родственные *асперлицину* хиназолиноны. Химическая модификация этих соединения привела как к существенному увеличению биодоступности, так и к повышению водорастворимости.




В настоящее время изучается клиническая пригодность нескольких антагонистов рецепторов ССК-В. Два из этих соединений по химическому строению близки к бензодиазепинам. Соединение *L-740093*, селективность которого к рецепторам ССК-В в *10 000 раз* выше, чем к рецепторам ССК-А, в настоящее время проходит фазу I клинических испытаний в качестве анксиолитика. Еще одно соединение, *L-365260*, проходит в настоящее время фазу II клинических испытаний в лечении тревоги и симптомов отмены бензодиазепинов. На стадии разработки находится еще одно соединение – *PD-145942*, которое создается в качестве потенциального лечебного средства против тревожных расстройств, боли и шизофрении и как кальматив для нелетальных технологий.

NB! Антагонисты рецепторов ССК-В могут оказаться пригодными для регуляции приступов тревоги, паники и расстройств сна, обусловленных нарушением ритмов *бодрствование–сон*, и найти применение и в клинике, и в нелетальных технологиях.

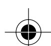
У крыс пожилого возраста антагонист рецепторов ССК-В *GV-150013* вызывал увеличение фазы «быстрого», но не «медленного» сна. При хроническом применении *GV-15OO13* не наблюдалось привыкания. Все это свидетельствует о потенциальной пригодности антагонистов рецепторов ССК-В в качестве средств кальмативного действия. Наряду с разработкой антагонистов рецепторов ССК-В синтетического происхождения осуществляется направленная модификация аминокислотных последовательностей в исходных ССК-пептидах. На пептидном уровне

придание антагонистической активности может быть достигнуто укорачиванием пептидной цепи или же внедрением в молекулу пептида объемного и пространственного фрагмента. Преодоление низкой проницаемости через ГЭБ и быстрого разрушения может быть достигнуто с помощью *нанотехнологий*.

В целом же, характер достижений последних лет в области биомедицины свидетельствует о том, что следует продолжать исследования антагонистов ССК-В в отношении конкретных биомишеней. Требуется не только оценить эффективность антагонистов рецепторов ССК-В в качестве кальмативных средств, но и способы их доставки для использования в нелетальных технологиях.

Реалии нелетальных технологий

Достижение максимальных эффектов нелетальных технологий, при существенном снижении нежелательных побочных эффектов инкапаситантов, кальмативов и вреда от действия физических факторов, возможно при использовании меньших доз и уровней каждого из них (рис. 7.12) на основе *комбинаторики*. Важность дальнейших исследований по комбинированному применению различных НЛВО заключается в сближении их максимальных эффектов и требований безопасности.




Пути доставки. Контролируемая доставка макромолекулярных препаратов, таких, как пептиды, белки, олигонуклеотиды и полисахариды, остается ключевым вопросом в области разработки кальмативов для нелетальных технологий. Однако, хотя многие кальмативы могут эффективно применяться перорально, а также в виде внутримышечных и внутривенных инъекций, продолжается разработка усовершенствованных способов их доставки, пригодных для нелетальных технологий, в том числе аэрозольных [43, 55].

Пероральный путь доставки остается общепринятым путем введения лекарственных препаратов, хотя среда желудочно-кишечного тракта способна быстро разрушать многие соединения, изменять их растворимость, а также устойчивость; транспорт крупных молекул через слизистую кишечника затруднен. Решением такого рода проблемы является использование низкомолекулярных переносчиков на основе не-α-аминокислот для увеличения всасывания лекарственного препарата в кишечнике, а комплекс переносчика с лекарственным препаратом можно приготовить в жидкой форме и применять перорально. Другой подход основан на применении биоадгезионных *наносфер*, специально разработанных для прилипания к стенкам кишечника с пос-

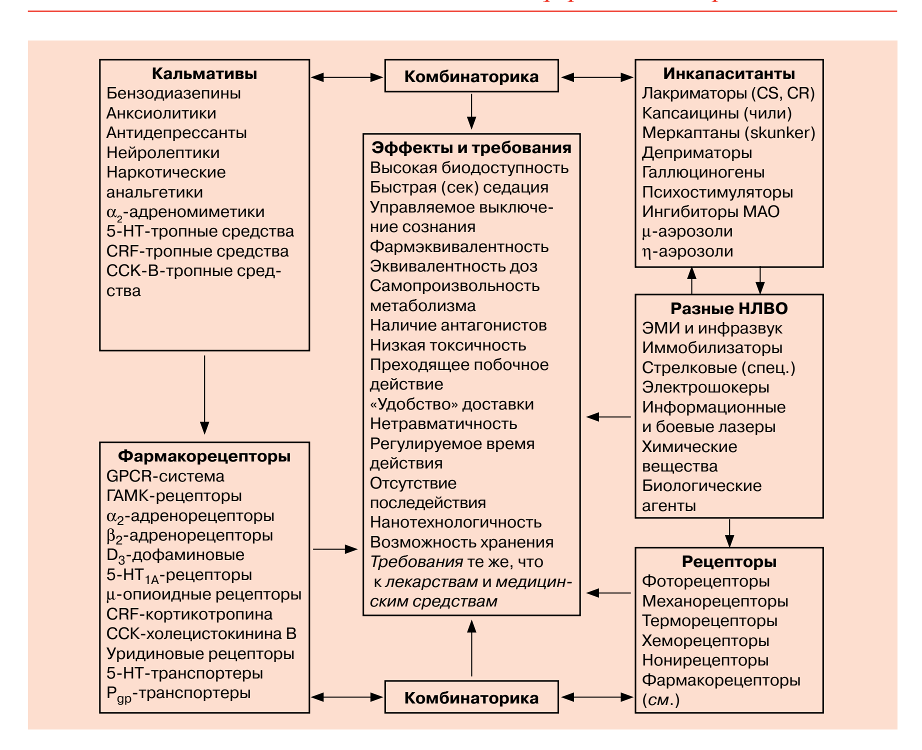


Рис. 7.12. Блок-схема, иллюстрирующая комбинаторные взаимоотношения фармакологических, химических и физических воздействий на рецепторные системы, при которых возможно достичь искомых эффектов и реальных требований при использовании нелетальных технологий и применения НЛВО

ледующим проникновением внутрь клеток и в межклеточное пространство для доставки кальмативов.

Альтернативой пероральному (внутрь, через рот) приему лекарственных средств является разработка метода их доставки через слизистую рта. Разрабатывается биоразрушаемая таблетка, прилипающая к слизистой, которая помещается в жевательную резинку и высвобождает активное вещество в полости рта. Метод доставки лекарственного препарата с помощью жевательной резинки или продуктов питания может быть применен в отношении отдельного человека на добровольной основе или такой метод может оказаться полезным в специфических ситуациях для контроля за поведением толпы.

Ингаляционный (легочной) путь введения продолжает оставаться предпочтительным, поскольку обеспечивает быструю и неинвазивную доставку пептидов и белков [21]. Имеется большой объем данных о размерах частиц аэрозолей, обеспечивающих ингаляционное введение;





в данном направлении ведутся масштабные исследования и разработки лекарственных препаратов [41].

Накожные пластыри обеспечивают эффективную и безопасную доставку с контролируемой скоростью молекул гидрофобных лекарственных препаратов через внешние защитные слои кожи. Один из способов усовершенствования доставки пептидов и белков и объемных макромолекул через кожу заключается в применении ЭМИ и ультразвука низкой частоты, которые вызывают временное нарушение внешнего слоя кожи путем кавитации, обеспечивая прохождение лекарственного препарата. Еще один способ нарушения защитных свойств кожи с целью последующего поступления активного вещества в кровоток, а затем и в головной мозг основан на применении в безигольных инъекторах абсолютного спирта для удаления липидного слоя кожи, который носит название «tape stripping». В сферу будущих разработок входит использование силиконовых микроигл, которые прокалывают кожу и обеспечивают доставку лекарственных веществ [52, 56].

Нанотехнологии. Расшифровка механизма транспортных систем, в свою очередь, дает толчок к созданию НЛВО на основе нанотехнологий. Использование *наносистем* доставки способствует повышению эффективности воздействия за счет оптимизации биодоступности веществ, улучшению проникновения и накопления в клетках наночастиц (рис. 7.13).




Это имеет важное значение для расшифровки механизма доставки лекарственных веществ в мозг с помощью наночастиц. Полибутилцианоакрилатные наночастицы, модифицированные полисорбатом-80, по-видимому, проникают в эндотелиальные клетки капилляров мозга путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Модификация поверхности полибутилцианоакрилатных наночастиц полисорбатом-80 приводит к адсорбции на их поверхности циркулирующего в плазме аполипопротеина Е, рецепторы к которому экспрессированы в мембранах эндотелиальных клеток капилляров мозга. Адсорбцированный аполипопротеин Е взаимодействует с рецепторами и, таким образом, способствует захвату частиц эндотелиальными клетками. Наночастицы вследствие деконъюгации выделяют действующее вещество в ткань мозга.

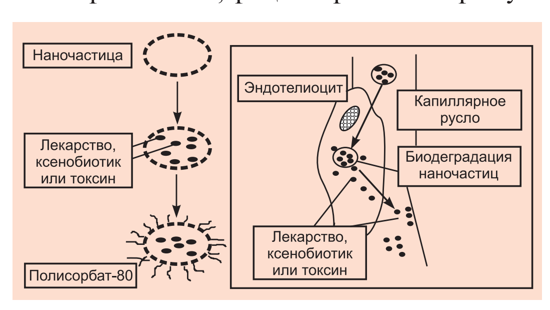


Рис. 7.13. Схема нанотехнологического процесса, обеспечивающего направленный транспорт лекарств, ксенобиотиков или токсинов через ГЭБ

Новыми средствами доставки в нелетальных технологиях могут стать *фуллерены*, которые представляют собой «наношарики» из 60 и более атомов углерода (рис. 7.14). Интересно, что фуллерены обнаружены в древнем метеорите, который упал на Землю более 30 лет назад. На поверхности фуллеренов могут образовываться супероксидные радикалы, что позволяет надеяться на создание инновационных антибактериальных и противовирусных лекарств.

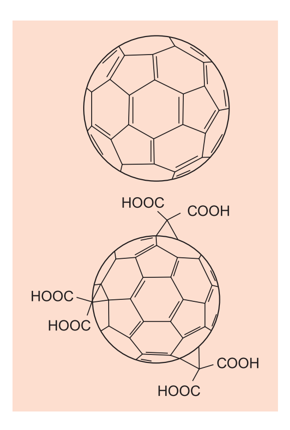


Рис. 7.14. Структуры фуллеренов типа C_{60} (вверху) и C_3 (внизу)

В последние годы путем лазерного пиролиза бензола получены сферические и полигональные наночастицы, размером от 100 до 400 Å, а также многослойные фуллерены с двойной и тройной сферами в диаметре (14 и 20 Å). В первом случае это C_6 внутри C_{240}, а во втором – C_{80} и C_{240}, вложенные как матрешки в C_{560}. Многослойные фуллерены представляют собой новый вид углеродных кластеров, весьма перспективных для доставки веществ в нелетальных технологиях. Этот подход развивается нами совместно с сотрудниками РНЦ Курчатовский институт.



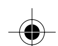

Нанотехнологии позволяют достигнуть большей эффективности в доставке лекарств в мозг, открывают новые перспективы для лечения заболеваний мозга, доставлять онко- и цитотоксины [22]. Другой стороной нанотехнологического моделирования является расширение и углубление нашего понимания и познания механизмов направленного транспорта лекарств, а также инкапаситантов и кальмативов.

Многие эксперты признают легитимность нелетальных технологий и *лекарств как оружия* в гражданском и военном применении [31, 51, 52, 55]. Однако, существует несогласие как в оперативной эффективности применения нелетального оружия, так и в угрозе применения данного оружия с точки зрения военных конвенций и международных законов. Как обычно, баланс может быть достигнут там, где преимущества развития и применения нелетального оружия перевешивают его вред. Применение нелетального оружия спорно в случаях подавления агрессивных гражданских выступлений и контроля за населением, что иногда называют «технологиями политического контроля» [50].

NB! Разработка нелетального оружия должна сопровождаться созданием необходимых средств защиты, лекарств и антидотов для специальных контингентов, спасателей и невольных заложников террористов по тем же требованиям, как и для средств медицинского применения.

Токсические химические или биохимические агенты, воздействующие на нейрорецепторы ЦНС, вызывающие седативный эффект, дезориентацию, галлюцинации, изменения настроения, бессознательное состояние, а иногда и смерть, применяются в виде аэрозолей. К ним относятся различные RCAs, т.е. агенты контроля за беспорядком – Riot Control Agents). Бактерии, разрушающие различные материалы (например, пластик, металл и др.), а также вещества для уничтожения наркосодержащих культур (опиума или коки), считаются, как и химические средства, неправомочными для применения в отношении людей агентами (табл. 7.5). Wheelis назвал эти субстанции *потенциальным биохимическим оружием* [56]. Большинство исследований в области нелетального оружия не имеет глубокой научной основы, зачастую отражая сами себя, хотя и бывают объективными и контролируемыми. Зачастую трудно экстраполировать точно, какие тесты были использованы для оценки нелетальной технологии, а какие, квалифицированно говоря, для измерения найденного «лекарственного» эффекта в виде оружейных воздействий [23, 30, 51, 56].

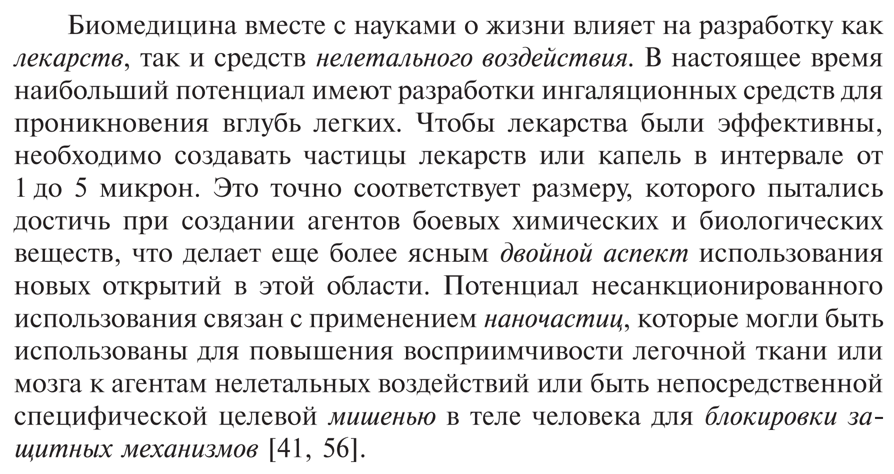
Таблица 7.5




Спектр потенциально опасных для человека химико-биологических средств

Классические образцы химического оружия	Промышленные химические (в том числе фармацевтические) вещества	Биорегуляторы, пептиды специального применения	Токсины (животные, бактериальные, растительные)	Генетически модифицированные биологические агенты	Традиционные биологические агенты
Цианиды Фосген Горчичный газ Нервно-паралитические газы: табун, зарин, зоман	Аэрозоли Кальмативы** Инкапаситанты* Галлюциногены (BZ*, LSD-25**) Малодоранты* Лакриматоры Фунгициды Гербициды	Субстанция P Нейрокинин A Аматоксины (α– и β-аманитин) Гиромитрин Пикротоксин	Сакситоксин Рицин Токсины ботулинуса Бикукулин Бунгаротоксин Ликаконитин Тетродотоксин	Модифицированные/хвостатые (tailored) бактерии и вирусы Бактерии, разрушающие металлы и полимеры	Вирусы (оспа) Риккетсии Сибирская язва Чума Туляремия Иные бактерии Прионы
Конвенция о химическом оружии ⟷					
		Конвенция о биологическом и токсинном оружии ⟷			
Яды ⟷				Инфицирование ⟷	

* – частично подпадающие под Конвенцию
** – не подпадающие под Конвенцию



Биомедицина вместе с науками о жизни влияет на разработку как *лекарств*, так и средств *нелетального воздействия*. В настоящее время наибольший потенциал имеют разработки ингаляционных средств для проникновения вглубь легких. Чтобы лекарства были эффективны, необходимо создавать частицы лекарств или капель в интервале от 1 до 5 микрон. Это точно соответствует размеру, которого пытались достичь при создании агентов боевых химических и биологических веществ, что делает еще более ясным *двойной аспект* использования новых открытий в этой области. Потенциал несанкционированного использования связан с применением *наночастиц*, которые могли быть использованы для повышения восприимчивости легочной ткани или мозга к агентам нелетальных воздействий или быть непосредственной специфической целевой *мишенью* в теле человека для *блокировки защитных механизмов* [41, 56].

NB! Пока факторы нелетального воздействия не будут созданы и валидированы так же, как лекарственные препараты и средства медицинского назначения, прогресс в этом направлении будет активно смещаться в сторону средств *летального поражения*. Это – логика, вытекающая из анализа истории вооружений, которые всегда опережают средства защиты.




Можно с полной ответственностью заявить, что разработки НЛВО идут опережающими темпами и в значительном отрыве от продвижения нелетальных технологий. Воздействие на человека нелетальных технологий и продуктов их использования изучено крайне мало. Необходимы специальные методы оценки и средства измерения, а также адекватные животные и альтернативные модели.

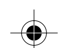
С этой целью были разработаны новые информационные системы, названные матрицей лекарств (DrugMatrix).Система содержит «модели новых вероятных существенных биологических, токсических и клинических эффектов» [46, 56]. Очевиден потенциал несанкционированного использования системы, которая позволяет идентифицировать новые химические компоненты в соответствии с их токсичностью. При детальном анализе алгоритма обработки данных, возрастает потенциал для идентификации специфических эффектов химических компонентов и их применения либо в виде нелетальных технологий, либо в виде лекарств.

Вследствие этого нелетальные технологии и любые нелетальные факторы, предназначенные для воздействия на человека, должны оцениваться, валидироваться и экспертироваться исключительно по требованиям, разрабатываемым для новых лекарств, ксенобиотиков и медицинской техники. Только тогда это будут именно *нелетальные*

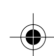
технологии, а не ширма, прикрывающая разработки опасных для жизни человека факторов воздействия, под названием «нелетальное оружие».

Литература

1. *Ашмарин И.П.* Нейромедиаторы и нейромодуляторы. Эволюция соединений и эволюция гипотез // *Ж. эволюц.биохим. физиолог., № 3, с. 278-282, 1979.*
2. *Ашмарин И.П.* Перспективы практического применения и некоторые фундаментальные исследования малых регуляторных пептидов // *Вопросы мед. химии, № 3, с. 2-7, 1984.*
3. *Гуськова Т.А.* Фармакологическая безопасность как неотъемлемая часть биологической безопасности // *В сб. Молекулярная медицина и биобезопасность. – М.: Изд-во «Медицина для всех», с.114, 2005.*
4. *Каркищенко Н.Н.* Лекарственная профилактика. – *М.: Воентехлит, 752 с., 2001.*
5. *Каркищенко Н.Н.* Экологическая фармакология. Основы прикладной клинической фармакологии. Учебник. – *М.: Изотекст, 440 с., 1990.*
6. *Каркищенко Н.Н., Байдак В.И., Головин С.А.* Вооружение и защита жизни бойца. – *М.: Изд-во ВПК, 378 с., 1998.*

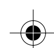



7. *Каркищенко Н.Н., Бурумдейяль Р.Ч.* Кетаминовый наркоз (обзор) // *Анестезиология и реаниматология № 4, с.67, 1982.*
8. *Каркищенко Н.Н., Макляков Ю.С., Бардахчьян Э.А.* Бензодиазепиновые рецепторы нейронов и астроцитов // *Эксперим. и клин. фарм. № 2, с.6, 1992.*
9. *Каркищенко Н.Н., Пчелинцев С.Ю.* Сверхсильные акустические воздействия: субмикроскопия, нейрофизиология, фармакология // *V Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство», с.480, М., 1998.*
10. *Каркищенко Н.Н., Пчелинцев С.Ю., Денисов Л.А., Марченко В.И.* Принципы лекарственной профилактики при биотерроризме // *IX Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство», с. 753, 2002.*
11. *Каркищенко Н.Н., Пчелинцев С.Ю., Каркищенко В.Н.* Психотропное, антистрессорное и антиноцицептивное действие интерферона // *Вестник РАМН, № 10, с.18, 1999.*
12. *Каркищенко Н.Н., Солодилов В.В., Бардахчьян Э.А.* Ультраструктурные основы биологического действия энкефалинов. Сообщение 1. Роль окаймленных везикул // *Известия СКНЦ ВШ. Естеств. науки, № 4, с. 121, 1988.*
13. *Каркищенко Н.Н., Тараканов А.В.* О роли трициклических антидепрессантов в центральной регуляции гиперальгезии и стрессанальгезии // *Бюлл. эксперим. биол. мед., № 8, с. 193, 1985.*
14. *Каркищенко Н.Н., Тараканов А.В.* Психоунитропность: общность и различия механизмов действия психотропных средств / *В сб.: «Эксперим. и клинч. фармакология нейропсихотропных средств». – Ростов-н/Д., с.5, 1985.*

15. *Каркищенко Н.Н., Тараканов А.В., Димитриади Н.А.* К нейрофармакологии стресс-анальгезии // *Фармакол. и токсикол., № 2, с. 20, 1983.*
16. *Каркищенко Н.Н., Тараканов А.В., Димитриади Н.А.* О роли лобных отделов коры головного мозга в развитии потенцированной стресс-анальгезии // *В сб.: «Проблемы нейрокибернетики». – Ростов-н/Д., с. 87, 1983.*
17. *Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Поддубная Л.В.* Психофармакологическое исследование некоторых элементов поведения и памяти животных и человека // *В кн.: «Память и следовые процессы». – Пущино, с. 71, 1979.*
18. *Короткин Л.М.* Международное сотрудничество – эффективный способ снижения угрозы распространения оружия массового поражения, технологий и продукции двойного использования // *В сб.: «Молекулярная медицина и биобезопасность». – М.: Изд-во «Медицина для всех», с.114, 2005.*
19. *Папонов В.Д., Папонов В.В.* Молекулярные маркеры общей патологии человека и биобезопасность // *В сб.: «Молекулярная медицина и биобезопасность». – М.: Изд-во «Медицина для всех», с.114, 2005.*
20. Поиск параметров биомедицинской оценки средств нелетального воздействия. Отчет № 128/06 по теме «Защита-3». – *М., 87 с., 2006.*
21. *Помыткин И.А., Свентицкий Е.Н., Тяготин Ю.В., Егорова Т.С., Черняева Е.В.* Аэрозольное введение белковых лекарственных препаратов // В сб.: «Молекулярная медицина и биобезопасность». – *М.: Изд-во «Медицина для всех», с.114, 2005.*


22. *Северин Е.С., Родина А.В.* Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии // *Успехи биологической химии, т. 46, с.43-64, 2006.*
23. *Alexander J.* Winning the War: Advanced Weapons, Strategies and Concepts for the Post-9/11 World. – *New York, St.Martin's Press, 2003.*
24. *Allison G., Kelley P., Arwin R.* Non-Lethal Weapons and Capabilities. // *Report of an Independent Task Force Sponsored by the Council on Foreign Relations. – New York, p. 14, 2004.*
25. *Altmann J.* Acoustic Weapons – A prospective assessment // *Science & Global Security, vol. 9, pp. 165-234, 2001.*
26. *Arkin W.* The Pentagon's secret scream: Sonic devices that can inflict pain – or even permanent deafness – are being deployed // *Los Angeles Times, 7 March 2004.*
27. *Bokan S., Breen J., Orehovec Z.* An evaluation of bioregulators as terrorism warfare agents // *The ASA Newsletter, No. 90, 2002.*
28. *Bokan S.* A new breed of weapons – Turning the body against itself // *Resilience, No. 1, 2002.*
29. *Combes R., Grindon C., Mark T.D. et. al.* Proposed integrated decision-tree testing strategies for mutagenicity and carcinogenicity in relation to the EU REACH legislation // *ATLA, vol. 35, No. 2, pp.223-228, 2007.*
30. *Dando M.* Scientific and technological change and the future of the CWC: the problem of non-lethal weapons // *Disarmament Forum, No. 4, pp. 33-45, 2002.*
31. *Federation of American Scientists Working Group on Biological Weapons* // Position Paper: Chemical Incapacitating Weapons Are Not Non-Lethal, *Washington DC, Federation of American Scientists, 2003.*

32. *Griffioen-Yong H.* Effects of non-lethal weapons on humans // *2nd European Symp. on Non-Lethal Weapons, May 13-14 2003, Europ. Working Group on Non-Lethal Weapons, Germany, 2003.*
33. *Grossman R. et al.* Neuroimaging studies on post-traumatic stress disorder // *Psychiatric Clinic of North America, vol. 25, pp. 317-340, 2002.*
34. *Karkischenko N.N., Dimitriadi N.A.* For the influence of GABA-ergic drugs, diazepam and glycine on lymphocyte effectors function in stress conditions // *International. Symposium on Immunother. Prosp. Inf. Diseases. Berlin (West), p. 16, 1990.*
35. *Karkischenko N.N., Maklakov U.S., Stradomsky B.V.* Motion sickness or adaptation syndrome in space. 1. Principles protect against space adaptation syndrome // *Congress IAF, Dresden: p. 124, 1990.*
36. *Karkischenko N.N., Pchelintsev S.U.* Including of antitularemic immunity at associated vaccination // *The 3 rd Int. Conf. on Tularemia, Umea, Sweden, p. 62, Aug.2000.*
37. *Karkischenko N.N., Pchelintsev S.U.* Recombinant interferon-a2: its psychotropic and anti-stress effect // *Eur. Cytokine Netw., 11, Nov. p. 147, 2000.*
38. *Karkischenko N.N., Pchelintsev S.U., Denisov L.A*. Perspectives of α2-interferon usage for immunobiological correction of postvaccinal reactions // *7th Int. Symp. «Chem. and biol. warfare agents», Stockholm, Sweden, 15-19 June, 2001, p. 214, 2001.*




39. *Karkischenko N.N., Tarakanov A.V., Dimitriadi N.A.* Clinico-pharmacological aspects of antidepranalgesy // *Zbl. Pharm., 1985, B.124, H. 3, 129.*
40. *Kelle A.* Science, technology and the CBW control regimes // *Disarmament Forum, No. 1, pp. 37-52, 2005.*
41. *Kimber I., Agius R., Basketter D.A. et al.* Chemical respiratory agents: opportunities for hazard identification and characterisation // *ATLA, vol. 35, No. 2, pp.243-265, 2007.*
42. *Lakoski J., Murray W.B., Kenny J.* The Advantages and Limitations of Calmatives for Use as a Non-Lethal Technique // *Colledge of Medicine, Applied Research Laboratory, Pennsylvania State University, 2000.*
43. *Lewer N., Davison N.* Non-lethal technologies – an overview // *Disarmament forum, No. 1, pp. 7-16, 2005.*
44. *Murphy M.R. et al.* Bio-effects research in support of the active denial system (ADS) // *Proceeding of the 2nd European Symposium on Non-Lethal Weapons, European Working Group on Non-Lethal Weapons, Germany, 2003.*
45. *Nixdorff K.* Assault on the immune system // *Disarmament Forum, No. 1, pp. 37-52, 2005.*
46. *Petro J., Plasse T., McNulty J.* Biotechnology: impact on biological warfare and biodefense // *Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice and Science, vol. 1, No. 3, pp. 161-168, 2003.*
47. *Rappert B.* Biological weapons and the life science: the potential for professional codes // *Disarmament Forum, No. 1, pp. 53-62, 2005.*

48. *Sella M.* The sound of things to come // *New York Times, 23 March 2004.*
49. *Stanley T.* Human immobilization: Is the experience in Moscow just the beginning? // *Europ. J. Anasthesiol., vol. 20, No. 6, pp. 427-428, 2003.*
50. The possible use of biological weapons by terrorist groups: scientific, legal and international implications. – *Rome, 2002.*
51. United States Marine Corp. // *Joint Concept for Non-Lethal Weapons, 1998.*
52. United States, Joint Non-Lethal Weapons Directorate, *Front End Analisys for Non-Lethal Chemicals, Quantico, Joint Non-Lethal Weapons Directorate, 2001.*
53. *Verbost P., Jan van der Valk, Hendriksen C.F.M.* Effects of the introduction of *in vitro* assays on the use of the use of experimental animals in pharmacological research // *ATLA, vol. 35, No. 2, pp.223-228, 2007.*
54. *Vermetten E., Bremner J.D.* Circuits and systems in stress: I. Preclinical Studies // *Depression and Anxiety, vol. 25, No. 3, pp. 126-147, 2002.*
55. *Wheelis M.* Non-lethal chemical weapons: a Faustian bargain // *Issues in Science and Society, Spring, pp. 74-78, 2003.*
56. *Wheelis M.* Biotechnology and biochemical weapons // *Nonproliferation Review, vol. 9, No. 1, 2002.*